GIOVANI MISSIO

Eficácia e tolerabilidade da associação de lítio e ácido valpróico em comparação com a associação de lítio e carbamazepina no tratamento de pacientes jovens com transtorno bipolar tipo I (PROJETO LICAVAL)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Missio, Giovani
Eficácia e tolerabilidade da associação de lítio e ácido valpróico em comparação com a associação de lítio e carbamazepina no tratamento de pacientes com transtorno bipolar tipo I jovens (LICAVAL) / Giovani Missio. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientador: Ricardo Alberto Moreno.

Descritores: 1.Lítio 2.Carbamazepina 3.Acido valpróico 4.Transtorno bipolar 5.Psicofarmacologia 6.Recorrência 7.Adulto jovem

USP/FM/DBD-253/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico esta tese a meus pais, minhas tias e em especial ao meu querido avô Zelindo Missio, pessoas que sempre prezaram pelo estudo e pelo conhecimento.

Dedico também esta tese à minha companheira Natalia e às minhas filhas, razão de sempre buscar algo mais para levarnos adiante;

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais que tudo por mim fizeram e jamais pouparam esforços para meu crescimento. Pelos valores que me incutiram, de inovação, de empreendedorismo e de buscar fazer algo para melhorar a sociedade e o ambiente ao nosso redor.

Agradeço a minha querida companheira Natalia pela paciência, pelo companheirismo, pelo incentivo nos momentos de disposição e pelo conforto nos momentos de exaustão.

Agradeço a toda a equipe do GRUDA (Programa Transtornos do Humor) em especial aos Drs. Frederico Navas Demétrio e Fernando Fernandes pela amizade, pelo esforço conjunto de todos estes anos e principalmente pela disposição em compartilhar conhecimento.

Ao Colega Marcio Gerhardt Soeiro de Souza, pelo exemplo.

Agradeço ao meu orientador Dr. Ricardo Alberto Moreno e Dra. Doris Hupfeld Moreno, pessoas da minha mais alta estima e consideração, que me ensinaram a pensar e a me maravilhar com psiquiatria baseada em evidências.

Agradeço, por fim, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) que possibilitou a dedicação integral e operacionalização deste estudo – Codigo de Financiamento 001.

“Aqueles que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

Leonardo da Vinci

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: *Adaptado de International Commitee of Medical Journals Editors*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Equipe

Dr. Giovani Missio: Avaliador clínico e de triagem, coordenador do projeto de 2011 a 2012. Pesquisador responsável pela analise dos dados e publicação dos resultados.

Prof. Dr. Ricardo Alberto Moreno: Orientador, pesquisador principal do projeto.

Dr. Rodolfo Nunes Campos: Avaliador clinico e de triagem, coordenador do projeto de 2019 a 2010.

Dr. Marcio Gerhardt Soeiro de Souza: Avaliador cego das escalas de sintomas.

Dra Doris Hupfeld Moreno: Avaliadora clínica e responsável pela triagem dos pacientes.

Dr. Frederico Navas Demétrio: Avaliador Clínico

Dr. Fernando Fernandes: Avaliador cego das escalas de sintomas

Psc. Domingos Jr. Rodrigues dos Santos: Avaliador cego das escalas de sintomas e de avaliações neuropsicológicas destinada a estudos associados.

Psc. Danielle Soares Bio: Avaliador cego das escalas de sintomas e de avaliações neuropsicológicas destinada a estudos associados.

Nayara Rodrigues: Secretária executiva do projeto, responsável pela contagem de medicamentos, agendamento de visitas e alocação dos pacientes após triagem.

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos
Lista de tabelas
Lista de figuras
Resumo
Abstract

1 INTRODUÇÃO 1
1.1 Transtorno Bipolar: Uma doença crônica e recorrente 4
1.2 Alterações neurobiológicas envolvidas no TB 6
1.2.1 Catecolaminas 7
1.2.2 Hiperecitação Glutamatérgica 8
1.2.3 Transmissão Intracelular 9
1.2.4 Ritmo Circadiano 10
1.2.5 Disfunção no Eixo Hipotálamo – Hipófise – Adrenal 11
1.2.6 Balanço Imunoinflamatório 11
1.2.7 Disfunção Mitocondrial 12
1.2.8 Estresse Oxidativo 13
1.2.9Neuroprogressão, disfunção energética, estresse oxidativo e recorrência 15
1.3 Tratamento 19
1.3.1 Monoterapia X combinação 20
1.3.2 Tratamento ideal: controle de fase aguda e manutenção ... 23
1.3.3 Estabilizadores de humor: realidade brasileira 23
1.3.4 Antidepressivos e estabilizadores de humor 24
1.3.5 Medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso central e periférico 24
Farmacologia do lítio 26

Farmacologia do acido valpróico 32
Farmacologia da carbamazepina..... 36
1.4 Estudos Clínicos com combinação de Litio e carbamazepina e Litio e ácido valpróico 39
2 JUSTIFICATIVA 46
3 OBJETIVOS E HIPÓTESES 49
4 MATERIAL E MÉTODO 51
4.1 Design do Estudo 52
4.2 Critérios de Inclusão 53
4.3 Critérios de Exclusão..... 54
4.4 Intervenções 55
4.4.1 Tratamento 55
4.4.2 Tratamento Adjuvante 56
4.5 Critérios de Desfecho 57
4.6 Ferramenta do curso clínico 57
4.7 Tamanho da amostra 59
4.8 Sobre o cegamento 59
4.9 Método estatístico utilizado para avaliação do desfecho primário e secundário 60
5 RESULTADOS..... 62
5.1 Dados demográficos..... 64
5.2 Eficácia..... 66
5.3 Tolerabilidade 71
5.4 Medicações Permitidas 74
6 DISCUSSÃO 75
6.1 Resposta e Remissão no TB 76
6.2 Litio e ácido valpróico e lítio e carbamazepina não apresentaram diferenças de Eficácia na fase aguda..... 78
6.3 Litio e ácido valpróico e lítio e carbamazepina apresentaram diferenças de tolerabilidade na fase aguda 80
6.4 Fase de sobrevivência..... 84
6.5 Limitações 85
7 CONCLUSÃO 87
8 REFERÊNCIAS..... 90

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

TB	Transtorno Bipolar
GABA	Acido Amino Gama Butírico
CACNAC1C	Canal de cálcio voltagem dependente, tipo L, subunidade 1C
CACNB2	Canal de cálcio, subunidade auxiliar beta 2
ATP	Adenosina Trifosfato
AMP	Adenosina 3',5'-monofosfato
AMPc	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
PKA	Proteína quinase A
PIP2	4,5-fosfatidilinositol bifosfato
DAG	D-1,2-Diacilglicerol
IP3	1,4,5-fostatidilinositol trifosfato
PKC	Proteína quinase C
DNA	Ácido desoxirribonucleico
GR	Receptor Glucocorticóide
HHA	Eixo Hipotálamo Hipófise Adrenal
PCR	Proteína C Reativa
IL-1B	Interleucina 1B
IL-6	Interleucina 6
TNF-a	Fator de Necrose Tumoral Alpha
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
NMDA	N-metil-d-aspartato
NIMH	National Institute of Mental Health
NIMH-CDS	NIMH Collaborative Depression Study
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
GSK3B	Glicogênio Sintase Kinase 3-Beta
SNC	Sistema Nervoso Central
TRH	Hormonio Liberador de Tireotrofina
CYP	Enzimas do sistema Citocromo P450, **CY**tochrome **P** 450
CGI	Escala de Impressão Clinica Global
TSH	Hormônio Tireoestimulante, do inglês Thyro-stimulant Hormon
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
HBsAg	Antígeno de Superfície da Hepatite B
IgM	Imunoglobulina M
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
YMRS	Young Mania Rating Scale
G1	Grupo lítio com ácido valpróico
G2	Grupo lítio com carbamazepina

FIGURAS

Figura 1 - Evolução da CGI (depressão, mania e geral), por grupo de medicação (médias) 67

Figura 2 - Evolução da depressão (HAMD) e Mania (YMRS), por grupo de medicação (médias). 68

Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier para a “perda de resposta”. Teste Log Rank (Mantel-Cox): *p* = 0,455. 71

Figura 4 - Curvas de Kaplan-Meier para a “intolerância”. Teste Log Rank (Mantel-Cox): *p* = 0,709. 74

QUADROS

Quadro 1 - Antidepressivos e estabilizadores de humor 24

Quadro 2 - Anticonvulsivantes 25

Quadro 3 - Antipsicóticos e adjuvantes 25

TABELAS

Tabela 1 - Dados Demográficos 65

Tabela 2 - Evolução da CGI (depressão, mania e geral), por grupo de tratamento Fase I 67

Tabela 3 - Evolução de HAMD e Young por grupo de tratamento na Fase I 68

Tabela 4 - Resposta e Remissão - Fase I. 70

Tabela 5 - Efeitos Adversos 73

Tabela 6 - Evolução de Peso por grupo de tratamento 73

Resumo

Missio, G, *Eficácia e tolerabilidade da associação de lítio e acido valpróico em comparação com a associação de lítio e carbamazepina no tratamento de pacientes com transtorno bipolar tipo I jovens*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2019.

O Transtorno Bipolar (TB) é reconhecido por sua gravidade e cronicidade. Seu desenvolvimento depende principalmente de fatores biológicos envolvendo inflamação e estresse oxidativo e culminando em agravamento e recorrência progressivos. Apesar da indicação do lítio como tratamento de primeira linha, a maior parte dos pacientes necessita de combinações farmacológicas para o controle adequado da doença. Assim, o objetivo do tratamento deve ser o controle precoce da doença como um todo com prevenção da recorrência e da progressão independente da fase de apresentação clínica. Para isso deve-se lançar mão de estratégias terapêuticas rápidas e eficazes como as combinações farmacológicas. Com essa consideração a presente tese se propôs a avaliar a utilização de combinações farmacológicas com as medicações disponíveis para uso em larga escala na rede pública de saúde do Brasil: lítio, carbamazepina e ácido valpróico para o tratamento de pacientes jovens diagnosticados com TB tipo I. Para isso foi realizado um ensaio clínico, randomizado, unicêntrico, aberto, de grupos paralelos entre 2009 e 2012 em que foram incluídos pacientes com idade entre 18 a 35 anos. Os pacientes foram alocados em 2 grupos de tratamento: lítio e ácido valpróico (G1) e lítio e carbamazepina (G2) e acompanhados por até 2 anos. O desfecho primário considerado foi a quantidade de pacientes a atingir resposta na fase aguda de 8 semanas e sustenta-la na fase de manutenção. Os grupos foram comparados com Teste Exato de Fisher na fase aguda e com analise de sobrevivência de Kaplan-Meier na fase de manutenção. Desfechos secundários avaliados foram a gravidade dos sintomas e a tolerabilidade ao tratamento. Dos 64 participantes, 36 foram alocados para o G1 e 28 para G2. A amostra foi predominantemente composta por mulheres (66,6%) e teve média de 27,8 anos. 27 (45,0%) participantes apresentavam-se em depressão, 17 (28,3%) mania / hipomania e 16 (26,7%) estado misto. Não se observou diferença entre entre os grupos quanto a resposta (p. 606) ou remissão (p. 766) na fase aguda nem quanto a perda da resposta na fase de manutenção (p .455). Também não foram encontradas diferenças entre os grupos nos escores das escalas de impressão clinica global (CGI-BP-M) (p = 0,326), Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) (p .359) ou Young Mania Rating Scale (YMRS) (p .682). Quanto a tolerabilidade, o número de efeitos colaterais diferiu significativamente entre os grupos apenas na primeira semana de tratamento (p = 0,021) com mais efeitos colaterais no grupo G1. Quanto aos tipos de efeitos adversos identificados o G1 apresentou mais fadiga (p .015) e diminuição do desejo sexual (p .036) enquanto o G2 apresentou mais diarréia (p .001) e perda de peso (p .013). Na avaliação quantitativa deste ultimo efeito adverso o grupo G1 apresentou ganhou peso (+ 2,1 kg), enquanto o grupo G2 apresentou discreta redução de peso (-0,2 kg). Conclui-se que Litio com ácido valpróico e lítio com carbamazepina têm eficácia e tolerabilidade similares no tratamento do TB entretanto a utilização de lítio com carbamazepina pode apresentar vantagens metabólicas.

Descritores: Lítio, Carbamazepina, Ácido Valpróico, Transtorno Bipolar, Psicofarmacologia, Recorrência, Jovens

Abstract

Missio, G, *Efficacy and tolerability of the combination of lithium and valproic acid compared to the combination of lithium and carbamazepine in the treatment of young patients with bipolar I disorder*. [Thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo, 2019.

Bipolar Disorder (BD) is recognized for its severity and chronicity. Its development depends mainly on biological factors involving inflammation and oxidative stress and culminating in progressive aggravation and recurrence. Despite the indication of lithium as a first-line treatment, most patients require pharmacological combinations to adequately mood stabilization. Thus, the aim of treatment should be early control the disease “as a whole”, considering the prevention of recurrence and progression no matter the clinical presentation. For this purpose, rapid and effective therapeutic strategies such as pharmacological combinations should be used. Taking this into account, the present thesis aimed to evaluate the use of pharmacological combinations with the available large scale medications in the Brazilian public health system: lithium, carbamazepine and valproic acid for the treatment of young patients diagnosed with type I BD. A randomized, unicentric, open-label, parallel group trial between 2009 and 2012 was conducted to include patients aged 18-35 years. Patients were allocated to 2 treatment groups: lithium with valproic acid (G1) and lithium with carbamazepine (G2) and followed for up to 2 years. The primary endpoint considered was the number of patients achieving response in the acute phase of 8 weeks and sustaining it in the maintenance phase. The groups were compared with Fisher's Exact Test in the acute phase and Kaplan-Meier survival analysis in the maintenance phase. Secondary outcomes were severity of symptoms and tolerability of treatment. Of the 64 participants, 36 were allocated to G1 and 28 to G2. The sample was predominantly composed of women (66.6%) and had an average age of 27.8 years. Regarding clinical presentation 27 (45.0%) participants were in depression, 17 (28.3%) mania / hypomania and 16 (26.7%) mixed state. No difference was observed between the groups for response (p. 606) or remission (p. 766) in the acute phase nor for loss of response in the maintenance phase (p. 455). No differences were found between the groups in the scores of the global clinical impression scales (CGI-BP-M) (p. .326), Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) (p .359) or Young Mania Rating Scale (YMRS) (p .682). Regarding tolerability, the number of side effects differed significantly between groups only in the first week of treatment (p = .021) with more side effects in the G1 group. Regarding the types of adverse effects identified, G1 presented more fatigue (p .015) and decreased sexual desire (p .036) while G2 presented more diarrhea (p .001) and weight loss (p .013). In the quantitative evaluation of this last adverse effect the G1 group presented gained weight (+ 2.1 kg), while the G2 group showed a slight weight reduction (-0.2 kg). It is concluded that lithium with valproic acid and lithium with carbamazepine have similar efficacy and tolerability in the treatment of TB, however the use of lithium with carbamazepine may present metabolic advantages.

Descriptors: Lithium, Carbamazepine, Valproic Acid, Bipolar Disorder, Psychopharmacology, Recurrence, Young Patients

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma doença cíclica e recorrente, caracterizada por apresentações depressivas, maníacas e mistas variando ao longo do tempo.

Tem prevalência avaliada em torno de 2% (Merikangas et al., 2007) na apresentação clássica podendo chegar a 8,3% se considerado o espectro bipolar (Moreno et al., 2005) com suas formas atenuadas, subsindrômicas ou de curta duração que ainda assim geram prejuízo funcional aos pacientes.

O TB evolui com taxas altas de recorrência, remissão geralmente incompleta entre os episódios e persistência de sintomas ativos em mais da metade da vida dos doentes a despeito do tratamento (Kupfer, 2005). É, portanto, uma doença grave, crônica responsável por alta morbidade, prejuízo funcional importante aos pacientes cometidos e alta taxa de mortalidade por suicídio.

Goodwin e Jamison (Goodwin; Jamison, 2007) relataram uma prevalência de tentativas de suicídio em portadores de TB entre 20% e 56% com mortalidade entre 7% e 19%, (Angst et al., 2002) chegando taxas quinze vezes maiores que as encontradas na população geral (Harris; Barraclough, 1997).

Apesar de não ser considerada tipicamente uma doença neurodegerativa, diversos estudos mostraram presença de apoptose tanto

de neurônios como de células gliais e reduções volumétricas em áreas ligadas a regulação do humor (Rajkowska et al., 2001).

Apesar de ser doença descrita desde a Grécia antiga os mecanismos fisiopatológicos envolvidos ainda não estão claros, fato que limita o desenvolvimento de novos tratamentos ou tratamentos específicos.

A tentativa de compreender seu mecanismo etiológico começou com a teoria Humoral de Hipócrates que supunha que fluidos como a bílis fossem a causa dos estados depressivos. Por mais ingênua que possa parecer à luz da ciência atual, essa teoria perdurou por séculos e foi retomada com variações ainda no período resnascentista (Del-Porto; Del-Porto, 2005).

Com o avanço das pesquisas no século XX o foco de investigação passou a ser a desregulação de monoaminas, passando logo em seguida para a sinalização intracelular (Hahn Friedman, 1999; Gould; Manji, 2002); mais recentemente, o metabolismo energético mitocondrial, inflamação, ritmo circadiano, o extresse oxidativo, neuroproteção e neurogêsese ganharam grande importância no entendimento da fisiopatologia levando autores formularem a teoria de Neuroprogressão (Berk et al., 2011). Estudos fundamentados nessa teoria sugerem que o tratamento precoce, em jovens, com foco na prevenção de episódios e controle da doença previne sua evolução para quadros mais graves e refratários (Kapczinski et al., 2009). Desta forma, o tratamento de estabilização mais adequado seria aquele que controlasse a doença, sua ciclagem e recorrência, considerando menos o polo atual e entendendo a doença num contexto de diferentes apresentações clínicas ao longo do tempo (Fountoulakis et al., 2016).

1.1 Transtorno Bipolar: Uma doença crônica e recorrente

A definição atual de TB começou a ser categorizada por Falret em 1851 quando a partir de observações longitudinais desenvolveu o conceito de "*folie circulaire*". Na mesma época Baillarger usava o termo "*folie à double forme*" para descrever episódios cíclicos de mania e depressão. Ambos diagnósticos tinham prognóstico considerados "terríveis e incuráveis" (Tohen et al., 1990; Angst; Sellaro, 2000).

Kraepelin em 1899 unificou os transtornos do humor em um conceito amplo definido Insanidade Maniaco Depressiva que incluía desde os episódios únicos de depressão até os quadros recorrentes de mania e depressão. Desta forma considerou a periodicidade como algo menos importante para o diagnóstico.

Neste conceito concebeu também a existência de sintomas residuais após recuperação dos episódios graves e flutuações leves de humor entre os episódios (Angst; Sellaro, 2000).

Ainda no início do século XIX MacDonald mostrou como eram comuns os episódios depressivos aparecerem após ataques maníacos (MacDonald, 1918).

Estudos naturalísticos mais contemporâneos mostraram também que a mania frequentemente cicla para depressão. A taxa de ciclagem observada em estudos de 8 semanas varia entre 17% e 30% (Keller et al., 1986).

Angst em estudo de registros retrospectivos de pacientes encontrou ciclagem de depressão para hipomania em 29% dos pacientes hospitalizados entre 1920 e 1959 (Angst, 1987).

A duração media observada dos episódios maníacos por Mendel em 155 pacientes foi 5 a 6 meses (Mendel, 1881), próximo ao observado por Kraepelin, 6 a 8 meses. (Kraepelin, 1913). Quanto aos episódios depressivos foi observada uma variação muito maior, entre 3 e 9 meses aproximadamente.

As primeiras descrições mostravam que a mania periódica costuma ter um prognóstico de cronicidade melhor que a depressão periódica ou que a doença cíclica (Rehm, 1919).

Estudos mais modernos se beneficiaram de avanços metodológicos como as definições mais precisas de resposta, remissão, recaída e recorrência (Frank et al., 1991).

Achados sobre a cronicidade da doença e a recorrência dos episódios variam muito. Numa revisão Goodwin e Jaminson, 1990 encontraram que a maioria dos estudos apontavam taxas entre 0 e 8% de episódios únicos, sem recorrência (Goodwin; Jamison, 1990). Devemos considerar que a perda de dados ou de seguimento contribui para a taxa de não recorrência.

Num estudo comparativo de Fleiss (1978) com lítio, 80% dos pacientes utilizando placebo apresentaram recorrência dos episódios dentro de 70 semanas (Fleiss et al., 1978).

Outro estudo sobre mania realizado por Tohen et al 1990 mostrou recorrência de 72% dos pacientes em 4 anos. Pacientes com sintomas

residuais tinham uma chance 45% maior de recorrência nos 3 anos seguintes (Tohen et al., 1990).

1.2 Alterações neurobiológicas envolvidas no TB

Desregulação emocional ou instabilidade de humor é sintoma proeminente não só no TB mas também em outras condições psiquiátricas como Defict de Atenção, Transtorno de Personalidade Borderline e Esquizofrenia (Patel et al., 2015) como também é um traço de moderada herdabilidade na população geral (Ward. et al., 2019).

O processo de regulação emocional se dá basicamente em três passos segundo Philips 2003 (Phillips et al., 2003): 1) Identificação do significado emocional do estimulo, passo em que estão envolvidos a amigdala, o cortex insular e o nucleo caudado; 2) produção de estado afetivo específico em resposta ao estímulo, com envolvimento do cortex pré frontal ventrolateral, córtex orbitofrontal, o córtex insular, o giro cinculado anterior, amigdala e estriado; finalmente o terceiro passo que é a regulação da resposta afetiva e comportamental é desempenhada pelo córtex pré-frontal dorsolateral e dorsomedial, hipocampo e giro cingulado anterior dorsal (Davidson et al., 2002; Phillips et al., 2003).

Estudos que avaliaram o desempenho cognitivo de pacientes bipolares mostraram encontraram prejuízo na memória de trabalho e atenção, dificuldade de reconhecimento de expressões faciais de medo, tristeza e alegria, além de perceber de forma negativa os estímulos neutros

(Phillips et al., 2003). Estes achados são apoiados por outros estudos que encontraram diminuição significativa do número e densidade de células neuronais no córtex pré-frontal subgenual, dorsolateral e hipocampo, bem como por estudos de neuroimagem funcional que mostram metabolismo alterado na amigdala, córtex insular e orbitofronal e cinculado anterior dorsal (Rajkowska, 2002; Phillips et al., 2003).

1.2.1 Catecolaminas

Alterações na transmissão serotoninérgica estão presentes tanto na fase depressiva quanto maníaca do TB, entretanto estudos neuroendócrinos, analisados conjuntamente sugerem que a atividade pré-sináptica da serotonina está diminuída, ao passo que a sensibilidade dos receptores pós-sinápticos está aumentada na mania (Shiah; Yatham, 2000).

Um dos achados mais consistentes a respeito dos neurotransmissores se deve ao fato de agonistas dopaminérgicos simularem episódios maníacos em pacientes bipolares ou predispostos. Enquanto isso, uma diminuição na atividade dopaminérgica está associada a depressão (Ackenheil, 2001).

Alguns estudos também descrevem uma subfunção do sistema noradrenergico na depressão, com menor sensibilidade dos receptores alpha 2. Já na mania Shiah sugere que a função serotoninérgica central estaria diminuída ao passo que a função noradrenérgica estaria aumentada (Shiah; Yatham, 2000).

1.2.2 Hiperecitação Glutamatérgica

Glutamato e Acido Amino Gama Butirico (GABA) são os principais neurotransmissores respectivamente excitatório e inibitório.

Um acúmulo crônico do glutamato na fenda sináptica causa leva a morte neuronal por hiperexcitação dos receptores pós-sinápticos. Para evitar esse acúmulo os níveis são controlados pelo ciclo que envolve os astrócitos transformando glutamato em sua forma inativa, a glutamina, e devolvendo para os neurônios (Wang; Qin, 2010).

Investigadores tem se dedicado em elucidar a complexa relação entre sistema glutamatérgico, disfunção da glia e alteração no metabolismo energético do cérebro. Sabe-se que a regulação inadequada do glutamato incorre em neurotoxicidade e outros efeitos deletérios na neurotransmissão, metabolismo energético neuronal e viabilidade celular (Chansoo et al., 2014). Resultados de avaliações com espectroscopia por ressonância tem mostrado repetidamente *in vivo* que há um aumento na concentração de glutamina/glutamato no córtex pré-frontal dorsolateral e giro do cíngulo em pacientes bipolares (Yüksel; Öngür, 2010). Ao mesmo tempo baixos níveis de GABA foram encontrados tanto em pacientes bipolares com depressão e mania.

1.2.3 Transmissão Intracelular

Paul Harrison (Harrison et al., 2018) com estudos de associação genômica envonvendo CACNA1C, CACNB2, e outros polimorfismos concluiu que anormalidades na sinalização intracelular pelo cálcio estão relacionadas com traços de instabilidade emocional independente do estado de humor.

Nurnberger, usando a mesma base de dados sugere que TB seja em parte uma doença dos canais iônicos, na qual uma sinalização aberrante dos canais de cálcio tem papel importante (Nurnberger et al., 2014).

Quanto aos mecanismos intracelulares alterados no TB, já foram identificados há muitos anos aumento dos níveis de proteína G estimulatória no córtex frontal, temporal e occipital de indivíduos portadores da doença (Young et al., 1991), bem como aumento da atividade da adenilato-ciclase, enzima que converte Adenosina Triforfato (ATP) em AMP cíclico (AMPc) cujo papel principal é a ativação da Proteína quinase A (PKA). Essa proteína atua na regulação de canais iônicos, elementos do citoesqueleto e fatores de transcrição, constituindo um passo crítico nas modificações neurobiológicas persistentes (Chang et al., 2003).

Outra rota de sinalização, do receptor acoplado a cascata do fosfatidilinositol (PIP2) que induz a formação de Diacilglicero (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP3). A DAG ativa a Proteína quinase C (PKC) envolvida em processos como expressão genica, modulação iônica, proliferação celular e *down-regulation* de receptores extracelulares. O IP3

regula cálcio intracelular, apotose e transcrição. (Niciu, et al 2013) observaram níveis aumentados de PIP2 em pacientes bipolares enquanto outros estudos mostraram níveis diminuídos após tratamento com lítio.

Todos estes mecanismos ao fim de tudo regulam a transcrição gênica, proteínas que se ligam a genes específicos no DNA, induzindo a formação de novas proteínas envolvidas na plasticidade celular. Alterações em qualquer ponto destas cascatas terminam por provocar morte celular, seja através da formação de proteínas pro apoptóticas, seja pela diminuição de fatores de proteção celular.

1.2.4 Ritmo Circadiano

A cronobiologia foi recentemente incluída na neurobiologia dos transtornos do humor. Disfunções no ritmo circadiano, no ciclo cortisol-melatonina e a preferência cronotrópica de atividade tem sido ligados ao fenótipo bipolar (Boudebesse et al., 2014).

Um grande número de genes responsáveis pelo ritmo circadiano tem sido associado ao TB por diversas vias, entre elas alterações na ação do receptor glucocorticóide (GR) e consequentemente a ação do cortisol e modulação de reação ao estresse. (Charmandari et al., 2011). Estas alterações são encontradas não apenas nos episódios, mas também nos períodos de eutimia e em familiares saudáveis, sendo por isso considerados como atributes genéticos de vulnerabilidade (Abreu; Bragança, 2015).

1.2.5 Disfunção no Eixo Hipotálamo – Hipófise – Adrenal

Os primeiros episódios do TB acontecem secundariamente a eventos estressores. Disfunção no eixo hipotálamo hipófise adrenal (HHA) tem papel importante e evidências apontam que pacientes com TB tem um eixo HHA hiperativo, níveis aumentados de cortisol sistêmico e falha ao teste de supressão com dexametasona (Watson et al., 2004). O mecanismo do HHA envolvido ainda não é completamente conhecido, mas pesquisas recentes apontam que há expressão excessiva de chaperonas levando a alterações na resposta do GR (Binder, 2009). A consequente hiperatividade do eixo contribui para alterações na modulação comportamental, no equilíbrio do próprio eixo HHA, na resposta imunológica e na regulação da apoptose (Muneer, 2016).

1.2.6 Balanço Imunoinflamatório

Respostas inflamatória em episódios de qualquer polaridade do TB tem sido apontada de forma convincente em diversos estudos. Estas evidências apontam principalmente para um aumento dos níveis de proteína C reativa (PCR) e citocinas pró inflamatórias, Interleucina 1B (IL-1B) mas principalmente interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral Alpha (TNF-a) no sangue periférico de pacientes (Uyanik et al., 2015).

1.2.7 Disfunção Mitocondrial

A mitocôndria tem função determinante na resiliência celular e capacidade de resistência ao estresse. Esse papel é fundamental já que o estresse pode ativar cascatas de apoptose que mesmo quando não levam a morte celular induzem a neurites e atrofia de sinapses, mecanismos conhecidamente ligados a fisiopatogenia do TB (Quirozet al., 2008).

Acredita-se que a disfunção mitocondrial no TB englobe alterações na fosforilação oxidativa, levando a um desvio para a produção de energia por via anaeróbica com pior rendimento energético e consequente do metabolismo de fosfolípides. Um dos resultados dessa via de produção de energia é a diminuição do pH intracelular e aumento do lactato em diversas regiões cerebrais em pacientes com TB (Kim et al., 2017).

A fosfocreatina é um composto altamente energético que funciona como reserva celular de ATP (Shi et al., 2012).

Concentrações alteradas de fosfocreatina refletem aporte insuficiente de ATP para a célula. Estudos pioneiros de Kato et al. (Kato et al., 1994) na década de 90 encontraram níveis reduzidos de fosfocreatina no córtex pré-frontal de pacientes com TB.

Além disso, a associação do TB com genes de função mitocondrial está referenciada por estudos genéticos e relatos de doenças classicamente mitocondriais com apresentação semelhante ao TB. Três grupos que avaliaram a presença de TB em doenças mitocondriais encontraram

prevalência de 16 a 21%, quase 20 vezes mais que na população geral (Fattal et al., 2007; Inczedy-Farkas, et al., 2012; Mancuso et al., 2013).

O envolvimento de comprometimento mitocondrial no TB tem ficado evidente por estudos mostrando aumento de lactato no liquor, exames de espectroscopia e pesquisas mostrando diminuição de fatores e enzimas envolvidos na geração e estoque de ATP (Frey et al., 2007; Ongür et al., 2009).

Kato et al. 2000 foi um dos primeiros a hipotetizar que apesar de não ser propriamente uma doença mitocondrial, o TB envolveria disfunção dessa organela e encontrou alterações no DNA mitocondrial de pacientes relacionadas a sinalização mitocondrial do cálcio (Kato et al., 2001).

Numa elaboração mais recente da hipótese, propõe que a disfunção mitocondrial ocorre mais especificamente nas células do Núcleo Talâmico Paraventricular (Kato, 2017), região que recebe aferência de neurônios hipotalâmicos reguladores de corticotropina, núcleo supraquiasmático, neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe, e envia sinais para córtex cinculado, núcleo accumbens e amigdala (Hsu et al., 2014; Kirouac, 2015).

1.2.8 Estresse Oxidativo

Há crescente evidência do envolvimento do estresse oxidativo na patologia e progressão do TB (Data-Franco et al., 2017).

Com a diminuição da fosforilação oxidativa há um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) levando estresse oxidativo (Kim et al., 2017).

O dano oxidativo no DNA celular foi repetidamente observado, tanto em em sangue periférico como em estudos post mortem (Andreazza et al., 2008a; Soeiro-de-Souza et al., 2013).

O cérebro é especialmente vulnerável ao estresse oxidativo pela sua alta demanda energética e limitada capacidade antioxidante. Estresse oxidativo é considerado como um balanço alterado na interação entre fatores oxidantes e antioxidantes levando a uma formação desproporcional de radicais livres e espécies reativas de oxigênio. Cerca de 1 a 5% de todo o oxigênio consumido pela célula é convertido em ERO (Lee; Wei, 2005).

Em concentrações fisiológicas ERO tem papel importante na regulação inflamatória do sistema nervoso central. Em excesso, entretanto, exacerba a vulnerabilidade tecidual a dano e impede a reparação adequada pela micróglia (Nguyen et al., 2011). Além disso, ERO causa toxicidade pelo glutamato e altera a função mitocondrial, que em consequência leva a *up-regulation* de receptores NMDA com consequente aumento do estresse oxidativo, resultando em um ciclo autossustentável de estresse agravando o processo de dano celular. ERO também aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica, promovendo degradação das junções celulares, neuroinflamação e apoptose (Gu et al., 2011).

1.2.9 Neuroprogressão, disfunção energética, estresse oxidativo e recorrência

O termo neuroprogressão vem sendo cada vez mais difundido para explicar o aumento da frequência e gravidade dos episódios no TB. Entre os fatores para essa piora está o maior número de comorbidades médicas e psiquiátricas, desbalanço entre fatores pró e anti-inflamatórios, a diminuição de neurotrofinas, aumento do estresse oxidativo, o remodelamento patológico das substâncias branca e cinzenta cerebral e pior funcionamento cognitivo e funcional (Gama et al., 2013; Kapczinski; Streb, 2014).

Em 1993 Fava e Kellner, fazendo referência a falta de estadiamento em psiquiatria sugeriram uma estratificação da gravidade da mania e da depressão de forma separadas (Fava; Kellner, 1993).

Propostas mais abrangentes e estruturadas de estadiamento clínico do TB sugiram com Berk et al, que estudando as propostas de McGorry para o estadiamento clínico de transtornos mentais graves, adaptaram o modelo para as peculiaridades do TB (Berk et al., 2007).

Após o modelo proposto por Berk, foi o modelo de Kapczinski de 2009 que deu a devida atenção ao declínio cognitivo e funcional e às alterações em biomarcadores (Kapczinski et al., 2009).

Na construção deste conceito de estadiamento da progressão do TB cinco pressuspostos testáveis foram considerados: 1) Melhor resposta ao tratamento e melhor prognóstico nos estágios iniciais da doença; 2) Tratamentos mais precoce tem uma relação de risco benefício mais

vantajosa que tratamentos tardios; 3) O impacto da intervenção precoce deve poder ser medido através da mudança da doença no tempo; 4) Tratamentos estágio específicos modificam o risco de o indivíduo apresentar progressão da doença; e 5) Conforme avança o conhecimento dos mecanismos subjacentes à doença, mais robustos são os modelos de estadiamento desenvolvidos e novas assinaturas biológicas são utilizadas para validar ou redefinir estágios (Insel et al., 2010; Scott et al., 2013).

Segundo a proposta de Kapczinski a doença pode ser definida em 5 estágios, conforme descritos abaixo (Kapczinski et al., 2009):

a) Fase Latente: Pessoas com sintomas de alteração de humor e ansiedade em que haja história familiar de TB; estes apresentam três vezes mais risco de desenvolver TB. Podem ter bom prognóstico se forem protegidos de fatores desencadeantes evitando estresse, álcool e drogas.

b) Estágio I: Pacientes com TB com períodos bem estabelecidos de eutimia e ausência de comorbidades entre os episódios. Podem evoluir com bom prognóstico se forem acompanhados de medidas preventivas.

c) Estágio II: Pacientes com ciclagem rápida ou comorbidades psiquiátricas. Seu prognóstico e estabilidade depende em grande parte do correto manejo também das comorbidades. É possível que não se observe declínio cognitivo evidente, apenas observados em testes neuropsicológicos. Nesta fase os pacientes

podem necessitar de abordagens psicoterápicas e psicoeducativas por apresentarem-se menos resilientes.

d) Estágio III: Nesta fase o TB assume uma evolução de caráter autônomo e independente. A interação entre genética, resiliência celular e alterações biológicas se acumula e acentua. Apresentam evidente prejuízo cognitivo e funcional, bem como alterações de biomarcadores. Seu prognóstico depende do tratamento, geralmente necessitando de polifarmácia.

e) Estágio IV: Pacientes são incapazes de viver de forma autônoma, apresentando alterações cerebrais e de biomarcadores mais evidentes. Prognóstico pobre pois já apresentam muita sintomatologia subsindrômica refratária ao tratamento, necessitando de cuidados intensivos e suporte social.

Rennie ainda em 1942 encontrou um alargamento dos episódios maníacos. Na média os primeiros episódios tinham duração de 3.5 meses, os segundos de 5.2 meses e os terceiros de 5.8 meses, os quarto e quintos episódios tinham duração ainda mais longa. (Rennie et al, 1942)

Antes disso Kraepelin já havia descrito o encurtamento progressivo dos intervalos livres de sintomas entre os primeiros 4 episódios. (Kraepelin, 1921)

Achados do Estudo Colaborativo sobre Depressão do *National Institute of Mental Health* (NIMH) o *Collaborative Depression Study* (NIMH-CDS), chama a atenção para que a presença de sintomas residuais

aumenta o risco de recaída ou recorrência e prediz pior desfecho de longo prazo (Thompson et al., 2005).

López-Jaramillo et al, em 2010 observaram que maior recorrência de episódios maníacos está associado a maior prejuízo cognitivo evidenciado principalmente por prejuízo na função executiva, memória episódica e lentificação psicomotora (López-Jaramillo et al., 2010).

Isso é justificado pelas evidências que mostram episódios agudos especialmente maníacos, promovem maior efeito neurotóxico, maior dano neuronal e nos elementos da glia.

O progressivo incremento da gravidade dos sintomas, da frequência dos episódios e do prejuízo funcional e cognitivo, está sendo cada vez mais associado a achados neuroanatômicos e neurofisiológicos congruentes (Monkul et al., 2005).

O estudo da neuroprogressão postula que diferentes estágios do TB estão associados a diferentes substratos neurobiológicos e diferentes respostas ao tratamento (Fries et al., 2012).

Com a progressão do TB, volumes aumentados são encontrados na amigdala e podem estar relacionados com estado de hiperativação crônica dessa estrutura. Volume da estrutura cinzenta vai se reduzindo gradativamente com o passar dos anos e com a recorrência dos episódios (Monkul et al., 2005).

Outro marcador importante é a redução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) principalmente nos episódios agudos e de maneira mais persistente nos estágios tardios (Cunha et al., 2006).

Em resumo, as evidências mais recentes suportam a teoria de que exista um conjunto de mecanismos biológicos metabólicos alterados na gênese do TB.

O aumento dos níveis de glutamato no cérebro de pacientes bipolares implica em alta demanda de energia pelos neurônios exigindo fontes de energia alternativas. Isso, somado a alterações na função mitocondrial e no metabolismo da glicose tem como consequência estresse oxidativo e disfunção na síntese proteica pelo retículo endoplasmático. Essa cascata de eventos leva a um aumento da vulnerabilidade celular, apoptose com consequente diminuição da resiliência ao estresse e progressão da doença nos pacientes.

1.3 Tratamento

O tratamento mais adequado para o TB seria aquele que controlasse a doença e não apenas sua fase. Que prevenisse sua ciclagem e recorrência, considerando menos o polo atual e entendendo a doença num contexto de diferentes apresentações clínicas ao longo do tempo (Fountoulakis et al., 2016).

Em condições especiais, o TB esteve associado à remissão completa em apenas metade dos pacientes e que quase metade deles recaíram pelo menos uma vez durante o seguimento de dois anos (Perlis et al., 2006).

Estudos fundamentados na teoria da neuroprogressão sugerem que o tratamento precoce, em jovens, tendo como foco a prevenção de episódios e

controle da doença previne sua evolução para quadros mais graves e refratários (Kapczinski et al., 2009).

Sob esse ponto de vista o controle da doença é urgente e primordial, devendo ser lançado mão das estratégias terapêuticas mais rápidas e eficazes para o controle da doença e sua evolução o mais rápido e efetivamente possível.

Uma metanálise com dados robustos corroborou a informação já anteriormente conhecida de que a maior parte dos pacientes necessita de combinações de tratamento para o controle da doença bipolar (Bauer et al., 2013).

Diante desta perspectiva parece justificável, que se lance mão o quanto antes, de estratégias efetivas de controle, portanto, de combinações medicamentosas logo no início do tratamento.

No presente estudo avaliamos a utilização de combinações com as medicações disponíveis para uso em larga escala, fornecidas na rede pública de saúde do Brasil: lítio, carbamazepina e ácido Valpróico.

1.3.1 Monoterapia X Combinação

Pelo menos 20 a 40% dos pacientes com TB apresentam algum grau de falha de resposta ao lítio, desde leve a nenhuma resposta (Zarate; Quiroz, 2003). No tratamento do Transtorno Bipolar, apenas 5 a 10% dos pacientes se mantém estáveis com o uso de monoterapia. Metade dos pacientes precisa de pelo menos 3 agentes farmacológicos (Lim et al., 2001; Colom et al., 2006). Diante disso, tem se lançado mão de polifarmacoterapia

na tentativa de melhorar o desfecho da doença (Lin et al., 2006) e cada vez mais os tratamentos de combinação tem ganhado espaço nas diretrizes de tratamento (Fountoulakis et al., 2016).

A porcentagem de pacientes com TB fazendo uso de polifarmacoterapia tem aumentado ao longo dos anos: de 3,3% entre 1974 e 1979; para 9,3% entre 1980 e 1984; para 34,9% entre 1985 e 1989; e para 43,8% entre 1990 e 1995 (Zarate Jr; Quiroz, 2003).

Um ensaio clinico recente realizado na Itália e conduzido por Musseti (2018) et al., reforçou achados prévios na literatura de que combinações são mais frequentes que monoterapia no tratamento do TB. Nesse estudo 75% dos pacientes utilizaram pelo menos dois estabilizadores de humor (Musetti et al., 2018).

Quanto aos tipos de medicamentos, 45 a 61% por dos pacientes em combinação faziam uso de algum antipsicótico, e 50 a 83% faziam uso de pelo menos um estabilizador de humor convencional (Greene et al., 2018).

O estudo STEP-BD (Sachs et al., 2003) onde 42% dos pacientes não apresentaram resposta em 2 anos, talvez seja o estudo que melhor reflete a prática de tratamento do TB no mundo real. Uma análise post-hoc do indicou que 12% (n=472) dos pacientes incluídos no tratamento estavam sem nenhuma medicação, 21% (n=839) com uma medicação, 28% (n=1.130) com duas medicações, 22% (n=883) com três medicações e 18% (n=711) com quatro ou mais medicações recebendo esquemas chamados de polifarmacoterapia complexa.

Peselow et al (2016), avaliou a ocorrência de novos episódios em pacientes no longo prazo de acordo com o número de medicações utilizadas. Após apresentarem resposta em 4 semanas, apenas 22% dos pacientes em monoterapia apresentavam sustentação da resposta por 2 anos. Entre os pacientes em combinação de duas medicações, 43,9% apresentavam manutenção da resposta e entre os pacientes com 3 ou mais medicações eram 41,9% que se mantinham estáveis ($\chi^2 = 40.3$, $P < 0.001$) (Peselow et al., 2016).

A utilização de polifarmacoterapia no tratamento do TB não apresenta correlação com a fase da doença. Falha em atingir a remissão é a principal justificativa para o uso de combinações de fármacos. Fornaro avaliou as características dos pacientes bipolares em utilização de polifarmacoterapia. Observou que de forma geral são pacientes do sexo feminino, deprimidas, com comorbidades ansiosas e com histórico de tentativas de suicídio (Fornaro et al., 2016).

Com relação a influencia da polifarmacoterapia na aderência ao tratamento, Bauer et al tentaram obter essa informação num ensaio com 312 pacientes. Nenhuma associação foi obtida e um desvio padrão muito grande foi observado deixando os resultados inconclusivos (Bauer et al., 2010).

Reconhecer a significativa morbidade, prejuízo funcional, queda na qualidade de vida e aumento de mortalidade dos pacientes com transtornos de humor grave tem sido a motivação para se buscar combinações de tratamento que funcionem de forma rápida, potente e especialmente, com efeitos adversos toleráveis.

1.3.2 Tratamento ideal: controle de fase aguda e manutenção

Robert Post (1996) em uma publicação pioneira sobre o uso combinado de lítio aos anticonvulsivantes afirma que em caso de falha de resposta ao lítio, do ponto de vista teórico o ideal é a substituição da monoterapia. Reconhece que a retirada do lítio com a introdução cruzada de outra monoterapia pode prejudicar a avaliação do agente introduzido. Afirma que do ponto de vista clínico, é mais produtivo lançar mão da combinação para se atingir a estabilização o quanto antes e aumentar a possibilidade de resposta positiva na profilaxia de longo prazo (Post et al., 1996).

1.3.3 Estabilizadores de humor: realidade brasileira

Considerando as opções de tratamento na rede pública, as principais opções de medicamentos para o tratamento estão listadas na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) portanto, facilmente dispensadas pela rede básica de saúde, são elas: a carbamazepina e o ácido Valpróico na sessão de Anticonvulsivantes; Carbonato de lítio e Fluoxetina na sessão estabilizadores de humor e antidepressivos; Risperidona e Haloperidol na sessão de antipsicóticos (Brasil. Ministério da Saúde, 2008).

1.3.4 Antidepressivos e estabilizadores de humor

Quadro 1 - Antidepressivos e estabilizadores de humor

DENOMINAÇÃO GENÉRICA	APRESENTAÇÃO	CONDIÇÃO DE USO
cloridrato de amitriptilina	comprimido 25 mg	R^2
carbamazepina	comprimido 200 mg	R^2
	xarope 20 mg/mL	R^2
cloridrato de clomipramina	comprimido 10 mg e 25 mg	R^2
cloridrato de fluoxetia	cápsula pu comprimido 20 mg	R^2
carbonato de lítio	comprimido 300 mg	R^2
cloridrato de nortriptilina	cápsula 10 mg, 25 mg, 50 mg e 75 mg	R^2
valproato de sódio ou ácido valproico	cápsula ou comprimido 288 mg (equivalente a 250 mg ácido valproico)	R^2
	Comprimido 576 mg (equivalente a 500 mg ácido valproico)	R^2
	Solução oral ou xarope 57,624 mg/mL (equivalente a 50 mg ácido valproico)	R^2

1.3.5 Medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso central e periférico

Quadro 2 – Anticonvulsivantes

DENOMINAÇÃO GENÉRICA	APRESENTAÇÃO	CONDIÇÃO DE USO
carbamazepina	comprimido 200 mg	R^2
	xarope 20 mg/mL	R^2
Clonazepam	solução oral 2,5 mg/mL	R^2
Diazepam	solução ijetável 5 mg/ml	H, R^2
Fenitoina sódica	comprimido 100 mg	R^2
	solução injetável 50 mg/mL	H, R^2
	suspensão oral 25 mg/mL	R^2
Fenobarbital	comprimido 100 mg	R^5
	solução oral 40 mg/mL	R^5
Fenobarbital sódico	solução injetável 100 mg/mL	H, R^5
Sulfato de magnésio	solução injetável 50% (4,05 mEq/mL Mg^{2+})	H, R^5
Valproato de sódio ou ácido valproico	cápsula ou comprimido 288 mg (equivalente a 250 mg ácido valproico	R^2
	comprimido 576 mg (equivalente a 500 mg ácido valproico)	R^2
	solução oral ou xarope 57,624 mg/mL (equivalente a 50 mg ácido valproico/mL)	R^2

R” Uso restrito para casos de pré-eclâmpsia e eclampsia.

Quadro 3 – Antipsicóticos e adjuvantes

DENOMINAÇÃO GENÉRICA	APRESENTAÇÃO	CONDIÇÃO DE USO
Cloridrato de biperideno	comprimido 2 mg	R^2
Lactato de biperideno	solução injetável 5 mg/mL	H, R^2
Cloridrato de clorpromazina	comprimido 25 mg e 100 mg	R^2
	solução oral 40 mg/mL	R^2
	solução injetável 5 mg/mL	H, R^2
haloperidol	comprimido 1 mg e 5 mg	R^2
	solução oral 2 mg/mL	R^2
	solução injetável 5 mg/mL	H, R^2
Decanoato de haloperidol	solução injetável 50 mg/mL	H, R^2
Risperidona	comprimido 1 mg e 3 mg	R^2, R^{40}
	solução oral 1 mg/mL	R^2, R^{40}

Em 2014, considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros e buscando diretrizes nacionais para o diagnóstico e tratamento o ministério da saúde aprovou o Protocolo Clinico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar (Brasil, Ministério da Saúde, 2014).

Ali, incluía já citava como opções para tratamento, além das medicações anteriormente citadas, a Quetiapina, Lamotrigina, Risperidona, Quetiapina, Olanzapina e Clozapina. Apesar disso a rede pública passou a dispensar estas novas medicações para o tratamento do Transtorno Bipolar, antes dispensadas apenas para Esquizofrenia, apenas a partir 2015 (Brasil, Ministério da Saúde, 2015).

Apesar da liberação destas medicações mais novas, o acesso é burocratizado e difícil. Além disso, devido ao seu alto custo oneram o sistema público. Sendo assim o Protocolo Clinico e Diretrizes Terapêuticas

para o Tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar aprovado pelo Ministério da Saúde em 2002, coloca como primeiras opções de tratamento as medicações constantes na RENAME.

Farmacologia do litio

Teve sua ação antimaníaca descoberta ao acaso ao ser utilizado para dissolver cálculos de ácido úrico. A teoria de que os transtornos de humor teriam etiológica semelhante à gota motivou seu uso para o tratamento de estados alterados de humor tem registro em meados da década de 70 do séc XIX por Silas Wir Mitchell (1829 – 1914) e também por William Alexandser Hammond (Mitchell, 1870; Mitchell, 1877; Mitchell; Hadzi-Pavlovic, 2000). Carl Lange (1834–1900) and Frederik Lange (1842–1907), cerca de 10 anos depois começaram a utilizar o lítio no tratamento da depressão (Lenox; Watson, 1994). Apesar destes resultados iniciais encorajadores, por volta do início do sec XX a teoria da “Gota Cerebral” desapareceu como entidade médica e o uso de lítio na psiquiatria ficou abandonado até 1949 quando John Cade (1912 – 1980) mostrou resultados positivos no tratamento da mania aguda em 10 pacientes (Cade, 2000).

Mogens Schou (1918 – 2008) em 1954 conduziu um ensaio clínico randomizado e controlado do tratamento da mania com lítio. Com esse estudo consolidou a eficácia do lítio no tratamento de fase aguda e de manutenção (Schou et al., 1954).

lítio é a medicação *Gold Standard* no tratamento do Transtorno Bipolar, e tem indicação em todas as fases da doença, especialmente na

mania aguda com menor evidência na depressão aguda. Tem ação de estabilização nuclear, ou seja, no controle da ciclagem e da recorrência de forma mais pronunciada que as demais medicações, sendo por esse efeito imprescindível no tratamento de manutenção (Konstantinos et al., 2017).

Apesar dos robustos resultados do lítio no tratamento, seu mecanismo de ação na regulação do humor ainda não é completamente conhecido, mas vários pontos vão sendo esclarecidos ao passo em que evidências de fisiopatologia vão sendo desvendadas (Won; Kim, 2017).

Sabe-se que sua ação envolve por mecanismos gabaergicos, serotoninérgico e principalmente pela ação intracelular de segundos mensageiros como a interferência no metabolismo do IP3, responsável pela liberação do cálcio de seus depósitos intracelulares.

O mecanismo de sinalização da Glicogênio sintase quinase 3B (GSK3B) modula apoptose e plasticidade sináptica, com atividade aumentada levando a apoptose e atividade atenuada promovendo neuroplasticidade de resiliência celular (Carter, 2007).

O lítio mostra ação neuroprotetiva por ação nesta via fisiopatológica aumentando a fosforilação da GSK3B e inibindo sua ação diminui os efeitos da excitotoxicidade (De Sousa et al., 2015).

Diversos estudos também reportaram a diminuição dos níveis de BDNF em pacientes com Transtorno Bipolar. Existem evidências que apontam uma ação de prevenção da degeneração celular através do aumento de BDNF com o uso crônico de lítio (Emamghoreishi et al., 2015).

Disfunção mitochondrial é conhecida por regular a neuroplasticidade, apoptose e níveis intracelulares de cálcio responsável pela modulação da sinalização intracelular e pela liberação de neurotransmissores (Neher; Sakaba, 2008). Estas alterações na função mitocondrial estão associadas com metabolismo oxidativo alterado e lesão oxidativa do DNA, contribuindo para apoptose neuronal (Konradi et al., 2004; Gigante et al., 2011).

O lítio apresenta efeito antioxidativo através de vários mecanismos indiretos como por exemplo: aumento de antioxidantes, redução da expressão de proteínas relacionadas ao estresse, redução de moléculas pró inflamatórias e atenuação da resposta imunológica ao estresse [96], e também diretamente influenciando a expressão de genes envolvidos na proteção da célula ao estresseoxidativo (Rizak et al., 2014).

Estudos conduzidos com pacientes com Transtorno Bipolar, relatam diminuição da peroxidação dos lipídios da membrana celular com o uso de lítio (De Sousa et al., 2014), melhora na função mitocondrial com reversão dos efeitos do estresse oxidativo (De Sousa et al., 2015).

Outro mecanismo é relacionado aos elevados níveis de glutamato no cortex pré-frontal e áreas límbicas em pacientes com Transtorno Bipolar, que tem reflexo na atividade da glia (Yuksel; Ongur, 2010; Chitty et al., 2013). O lítio tem sido relacionado a ação nos terminais pré-sinápticos inibindo receptores pós-sinápticos (Wakita et al., 2015). Além disso também é associado com aumento de atividade dos genes associados com a neurotransmissão glutamatérgica, diminuição da fosforilação de receptores pós-sinápticos NMDA que em excesso estaria associado a deterioração do

citoesqueleto (Mavrikaki et al., 2014; Calabrese; Halpain, 2014; Higgins et al., 2015).

A disfunção dopaminérgica envolvida no Transtorno Bipolar, com atividade dopaminérgica excessive na mania, precipitando down-regulation e induzindo em consequência uma transição para depressão (Berk et al., 2007) também é alvo da ação do lítio que previne a liberação excessiva de dopamina (Ago et al., 2012).

O lítio também tem ação nas alterações do eixo Hipotálamo Pituitária Adrenal, ressincronizando os ritmos circadianos por modular a expressão de Clock Genes e por ativar o eixo HHA secundáriamente a influencia na Proteína Kinas C (McCarthy et al., 2012; McCarthy et al., 2013; Kovzun et al., 2014).

Supõe-se que o uso crônico do lítio leva a um *down regulation* da PKC ocasionando alterações na transcrição gênica e explica sua ação profilática no longo prazo (Gideons et al., 2017).

Outras hipóteses para a ação do lítio como estabilizador de humor consideradas são a sua substituição de outros íons como sódio, potássio, magnésio, com consequente alteração dos níveis de neurotransmissores, dopamina, gaba e acetilcolina e outra hipótese é a sua inibição da adenilciclase com consequente redução da transmissão noradrenérgica (Pickard, 2017).

As contraindicações absolutas ao seu uso são: insuficiência renal grave, bradicardia sinusal, arritmias ventriculares graves, Insuficiência cardíaca crônica. Hipotireoidismo e gravidez são contraindicações relativas.

É a única medicação com redução direta no risco de suicídio (OR 0.13, 95 % CI 0.03–0.66), uma das grandes complicações e causas de mortalidade no Transtorno Bipolar (Oruch et al., 2014).

O efeito anti suicída do lítio no Transtorno Bipolar foi previamente reportado por numerosos ensaios clínicos randomizados e controlados e seguidas metanálises. Uma delas com 33.340 indivíduos de 31 estudos, mostrou diminuição no risco de suicídios e de tentativas tanto no Transtorno Bipolar como na Depressão Unipolar (Baldessarini et al., 2006).

Em uma metanálise publicada em 2009, mostrou que o risco de suicídio em pacientes com Transtorno Bipolar tratados com lítio era significativamente menor se comparado ao tratamento com antinconvulsivantes (carbamazepina, Valproato e Lamotrigina) (Baldessarini; Tondo, 2009).

O lítio distribui-se amplamente por todos os tecidos, mas sua entrada e saída do Sistema Nervoso Central (SNC) é lenta. Assim, sua meia vida no cérebro é de aproximadamente 24 horas, e a meia vida no plasma é de 8 horas. Além disso, sua meia vida aumenta ao longo do tratamento, passando de 26 horas no inicio do tratamento e 50 horas em pacientes em tratamento há mais de um ano (Plenge et al., 1994).

O nível sérico considerado terapêutico varia de acordo com a fase do tratamento: entre 0,8 mEq/L e 1.2 mEq/L no episódio de mania, e 0.6 a 1.0 mEq/L nos episódios de depressão ou no tratamento de manutenção (Severus et al., 2009).

Os preditores clínicos de boa resposta ao lítio são: diagnóstico de transtorno bipolar do tipo I; episódio índice de mania; períodos entre episódios com remissões completas; poucas hospitalizações psiquiátricas prévias; poucas comorbidades clínicas e história familiar positiva de resposta ao lítio (Gershon et al., 2009; Grof, 2010; Licht, 2012).

Como o lítio é excretado pelo rim, a redução da função renal leva ao acúmulo excessivo e por fim a sua intoxicação (Gitlin, 1999). Por essa razão, os níveis de uréia e creatinina devem ser avaliados pelo menos a cada 6 meses durante a fase de manutenção (Ng et al., 2009).

Da mesma forma, níveis de hormônios tireoidianos e tireoestimulante devem ser solicitados (Lombardi et al., 1993) já que a prevalência de hipotireoidismo no tratamento com lítio varia entre 8 a 19% (Kleiner et al., 1999). Os níveis de cálcio também devem ser checados, pois é 7,5% maior em pacientes tratados com lítio, especialmente aqueles com mais de 15 anos de tratamento (Bendz et al., 1996).

Controle do peso e do índice de massa corporal deve ser conduzido regularmente, já que o lítio está associado a aumento significativo de peso em pacientes com uso de lítio por muito tempo (Keck; McElroy, 2003). Por último, eletrocardiogramas também são recomendados no uso de longo prazo, pois o lítio tem sido associado ao alargamento do intervalo QT (Mamiya et al., 2005).

Recentemente um estudo nacional da Finlândia comparou a efetividade das intervenções farmacológicas para o tratamento do Transtorno Bipolar e mostrou que estabilizadores de humor, como grupo de

tratamento, estão associados a diminuição das reinternações psiquiátricas mas lítio foi superior aos outros e teve a maior efetividade na prevenção de reinternações, tanto por causas psiquiátricas quanto clínicas (Lähteenvuo et al., 2018).

Farmacologia do ácido valpróico

O ácido valpróico é um fármaco da primeira geração entre os anticonvulsivantes estabilizadores do humor. O nome ácido Valpróico deriva de ácido-2-**pro**pil**val**ér**ico**. ácido Valérico é o sinônimo de Acido Pentanóico, nome original da substância purificada da planta *Valeriana Officinalis*. Foi sintetizado primeiramente por B.S. Burton em 1882, enquanto buscava por solventes orgânicos. Seu uso médico surgiu em 1963 quando enquanto era usado como solvente para potenciais drogas antiepiléticas. Nos ensaios destas drogas realizados na França observou-se que o ácido Valpróico por si tinha um efeito inibitório das convulsões (Burton, 1882; Meunier et al., 1963).

Apesar do ácido valpróico ser uma acido graxo de cadeia curta, suas propriedades químicas permitem fácil absorção e distribuição pelos tecidos. É pouco solúvel em água e para sua melhor utilização precisa estar na forma de sais de sódio ou magnésio (Balbi et al., 1991).

Apresenta mecanismo de ação de incerto no tratamento do transtorno bipolar. As principais hipóteses são de da síntese e redução da degradação de GABA, com consequente aumento da resposta gabaérgica. Além disso deve atuar também membrana celular modulando a condução através dos

canais de sódio, bem como em neuropeptídios extra-hipotalâmicos, em sistemas de segundos mensageiros e de neuroproteção (de Leon, 2015).

Também foi observado que tem ação atenuando a excitação mediada por receptors de glutamato NMDA e pelo bloqueio dos canais de sódio com consequente modulação da frequência de disparo neuronal (Owens; Nemeroff, 2003; Gobbi; Janiri, 2006).

Além disso, tem ação direta nos canais de potássio na membrana neuronal (Porter, 2001).

É rapidamente absorvido após administração oral apresentando biodisponibilidade de 80%. A taxa de absorção no trato gastrointestinal e a flutuação da concentração sérica variam com a dose, formulação e condição de uso (Silva et al., 2008). Atinge pico sérico entre 1 e 4 horas e sua meia vida é de 8 a 17 horas (Rapoport, 2014).

O ácido valpróico tem extensa ligação a proteínas plasmáticas (cerca de 90%) especialmente a albumina, exigindo aumento importante de concentração sérica para que haja fração livre suficiente para atravessar a barreira hematoencefálica e produzir ação terapêutica. A concentração de ácido valpróico no plasma para a maioria dos pacientes durante o tratamento crônico é de 40 a 100mg/ml, que corresponderia a níveis cerebrais de valproato entre 6 a 27 mg/g (Silva et al., 2008).

Menos de 3% é excretado de forma inalterada na urina. Tem extenso biotransformação hepática por cinco vias principais: B-oxidação mitocondrial, hidroxilação microssomal, glucorunidação e reações menores de

conjugação. A excreção dos metabolitos ocorre primariamente na urina, com alguns traços nas fezes e na expiração (Silva et al., 2008).

O ácido valpróico é uma medicação consagrada no tratamento de Epilepsia (ausência, tonico-clônicas (grande mal), e convulsões parciais complexas) e Transtorno Bipolar (Bowden; Singh, 2005) sendo indicação de primeira linha na manutenção e da mania aguda e pouco eficaz no tratamento da depressão bipolar (Cipriani et al., 1996).

O ácido valpróico provou ser eficaz em pacientes bipolares resistentes, incluindo alguns com ciclagem rápida (Post et al., 1999). Outros poucos estudos apontam também superioridade do ácido valpróico sobre o lítio em pacientes com mania disfórica e com abuso de substâncias (Nemeroff, 2000).

Tem alto potencial teratogênico levando a aumento de três vezes no risco de anomalias congênitas como defeitos do tubo neural e espinha bífida. Por essa razão mulheres em idade fértil devem fazer uso de método contraceptivo eficaz (Lammer et al., 1987. Koren; Kennedy, 1999; Koren et al., 2006).

Efeitos adversos comuns são dispepsia, aumento de peso, disforia, fadiga, tontura, queda de cabelo, dor de cabeça, náusea, sedação e tremor. Pode prejudicar a função hepática causando trombocitopenia e prolongamento do tempo de coagulação (Sztajnkrycer, 2002).

Reações adversas ou complicações graves que podem ocorrer em pacientes recebendo ácido valpróico são hemorragia fatal, pancreatite, supressão de medula e encefalopatia por hiperamonemia (Silva et al., 2008).

Alterações hepáticas podem ocorrer em alguns pacientes de duas formas (Scheffner et al., 1988; Dreifuss et al., 1989; Bryant; Dreifuss, 1996). Primeiramente como uma forma rara de hepatotoxicidade, frequentemente irreversivel, aguda e idiosincrática, cacacterizada por estatose microvesicular acompanhada de necrose e com características histológicas semelhantes a syndrome de Reye; o segundo tipo de hepatotoxicidade, relacionado especialmente ao uso crônico, é mais leve, reversível e dose dependente. Cerca de 40% dos pacientes apresentam aumento de transaminases hepáticas no inicio do tratamento, sem significado clínico e com melhora ao longo do tempo (Radatz; Nau, 1999).

A intoxicação pode levar a depressão do sistema nervoso central, que progride para coma e depressão respiratória. Edema cerebral, pancreatite, hiperamonemia, alterações metabólicas e hematológicas apesar de raras também já foram descritas como efeito de intoxicação aguda. O manejo pode incluir eliminação extracorpórea e o uso de L-Carnitina (Sztajnkrycer, 2002).

Farmacologia da carbamazepina

Anticonvulsivante que teve seu uso nos transtornos mentais a partir de 1952 no controle da agitação em pacientes psicóticos. Em 1979, Okuma et al. conduziram o primeiro ensaio clínico cego da carbamazepina em comparação com o antipsicótico clopromazina para o tratamento da mania. Nos resultados publicaram taxas de resposta de 70% e 60% respectivamente (Okuma et al., 1979).

Um estudo duplo cego controlado conduzido por Ballenger e Post em 1980 replicou os resultados sob circunstâncias controladas (Ballenger; Post, 1980).

Considerando todos os estudos em mania, incluindo aqueles com desenhos fracos, a carbamazepina mostra um efeito antimaniaco similar ao de antipsicóticos e do lítio. Tem sido sugerido que a carbamazepina possua um efeito antidepressivo nos pacientes bipolares que não apresenta em pacientes depressivos unipolares, mas ainda hoje os resultados são controversos (Ballenger, 1988).

Um estudo naturalistico recente comparando lítio, Valproato e carbamazepina ao longo de dez anos mostrou que pacientes em uso de carbamazepina apresentaram menos recaídas que Valproato e mais recaídas que lítio, apesar de não haver se diferenciado de maneira importante de nenhum dos dois grupos (Peselow, 2016).

Post et al, observaram que após 3 anos, a profilaxia eficaz com carbamazepina era perdida em 45% dos pacientes gravemente doentes previamente respondedores. Também sugeriram que a carbamazepina possa ser útil em alguns pacientes resistentes ao lítio, naqueles com características atípicas (delírios incongruentes com o humor), alguns cicladores rápidos e talvez em pacientes esquizoafetivos (Post et al., 1999).

Seu mecanismo de ação mais conhecido é através do bloqueio dos canais de sódio inibindo a liberação de glutamato, além de ação direta nos receptores glutamatérgicos do tipo NMDA. Atua ainda sobre o GABA diminuindo seu turnover e tem atividade anticolinérgica moderada.

Subagudamente, a carbamazepina reduz a metabolização de dopamina e, em concentrações maiores, inibe a receptação de noradrenalina e serotonina. Com o uso crônico, apresentaria algumas ações antidepressivas com influencia no hormônio liberador de tireotrofina (TRH), substância P somatosatina, receptores alfa adrenérgicos, adenosina e turnover do IP3 (Fountoulakis et al., 2016).

Apresenta absorção e concentração média dos picos plasmáticos em 2 horas com a formulação em suspensão, 12 horas com os comprimidos de liberação imediata e 24 horas com os comprimidos de liberação prolongada. A biodisponibilidade oral é de cerca de 75 a 85% e tem ligação a proteínas plasmáticas também de 75 a 85% (Ballenger, 1988) sendo a maior parte ligada a Albumina e 20 30% ligada a Glicoproteína A1 (Natasa Djordjevic et al., 2017).

A carbamazepina passa por diversas vias metabólicas, com 33 diferentes metabólitos identificados na urina. A via mais importante é da carbamazepina-10,11-epóxido, responsável pela atividade da droga mãe. Esse metabólito é resultado da hidratação no final da fase I de biotransformação hepática e envolve atividade microssomal de diversas enzimas CYP, em especial CYP3A4 e em menor extensão CYP2C8 e CYP3A5 (Dragas Milovanovic et al., 2015). Tem concentração de 10 a 40% da droga mãe e também faz ligação nas mesmas proteínas plasmáticas (Kodama et al., 1995).

Posteriormente esse metabolito passa por um processo de hidrólise e é transformado em três diferentes derivados pela via microssomal de CYP1A2 (Milovanovic; Jankovic, 2011).

O estado de equilíbrio é atingido em cerca de 3 semanas, a partir disso apresenta um fenômeno de autoindução no seu metabolismo. Após este período há uma redução no nível sérico e sua dosagem deve ser ajustada de acordo com monitoramento para se manter no nível terapêutico recomendado, entre 6 a 12 mcg/mL. A meia vida de 18 a 54 horas diminui para 8 horas após o processo de autoindução.

A fração de carbamazepina eliminada sem metabolização na urina é de 1 a 3% apenas e seus metabolitos são eliminados predominantemente por via renal (72%) e pelas fezes (28%) (Milovanovic; Jankovic, 2011).

Os efeitos adversos mais comuns relatados por pacientes em estudos são principalmente relacionados ao seu metabólito carbamazepina-10,11-epoxido. De forma geral é bem tolerada, mas efeitos leves como sonolência, ataxia e fadiga são comuns no inicio do tratamento (Hirschfeld; Siegfried, 2004).

Leucopenia transitória ocorre em cerca de 10% dos pacientes e trombocitopenia em 1 a 10% (Hirschfeld; Siegfried, 2004) e o risco de anemia aplástica e agranulocitose é 5 a 8 vezes maior em pacientes recebendo carbamazepina que na população geral (Hirschfeld; Siegfried, 2004).

Outro efeito adverso raro, porém grave é a Sindrome de Steven-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (Vajda; Eadie, 2014).

Os sinais de intoxicação pela carbamazepina podem se confundir com efeitos adversos esperados, mas intoxicações graves podem evoluir com hipotensão, nistagmo e coma (Moreno; Cordás, 2018).

Sua indicação é como tratamento de segunda e terceira linha segundo as principais diretrizes. Esse baixo nível de indicação se deve menos a sua eficácia e mais às interações farmacológicas, já que é forte indutora em CYP1A2 E CYP2C9 (Chen; Lin, 2012).

1.4 Estudos Clínicos com combinação de Litio e carbamazepina e lítio e ácido Valpróico

Preditores de resposta aos anticonvulsivantes ácido valpróico e carbamazepina são a presença de sintomatologia mista, psicótica, ansiosa e a comorbidade com abuso de substância. Há evidências também de que o controle da ciclagem rápida seja mais eficiente com estas medicações se comparadas ao lítio, entretanto essa superioridade ainda carece de maior relevância (Simhandl et al., 2014).

Apesar das diferenças de indicação entre lítio, carbamazepina e ácido valpróico, o uso de monoterapia destes fármacos para tratamento de longo prazo do TB se mostra frequentemente falho (Bromet et al., 2005).

Já há alguns anos as diretrizes sugerem que se a primeira medicação falha para controlar os sintomas maníacos, deve-se seguir para combinação com agentes de primeira linha (American Psychiatric Association, 2002).

Apesar disso, existem ainda pouquíssimos estudos fundamentando a eficácia das combinações lítio e ácido valpróico ou lítio e carbamazepina em qualquer fase do transtorno bipolar.

A utilização de combinação de Litio com Acido Valproico ou carbamazepina foi estratégia mais comum que a monoterapia destas mesmas medicações em um recente estudo naturalistico de 4 anos. 54% dos pacientes utilizaram a combinação, enquanto 22% ficaram em monoterapia com ácido valpróico ou carbamazepina e 24% em monoterapia com lítio (Musetti et al., 2018). Quanto ao perfil, o estudo também observou que pacientes com história de sintomas psicóticos eram mais frequentemente tratados com a combinação, enquanto pacientes com comorbidades psiquiátricas utilizaram mais monoterapia de anticonvulsivantes (Musetti et al., 2018).

Outro objetivo deste mesmo estudo foi avaliar a profilaxia, observando mais a prevenção da recorrência das crises do que a sua polaridade. O resultado observado foi uma redução na frequência de episódios (numero por ano) muito maior no grupo fazendo uso de combinação lítio mais ácido valpróico ou carbamazepina em comparação ao grupo fazendo uso apenas de carbamazepina ou ácido valpróico (Musetti et al., 2018).

Ainda em 1997 em um projeto denominado “piloto”, Solomon et al. foram alguns dos primeiros a descrever que a combinação de lítio e ácido valpróico, duas drogas aprovadas para o tratamento da mania aguda, era eficaz e tolerável. Os efeitos adversos mais observados na combinação de lítio com ácido valpróico foram queixas gastrointestinais, tremores,

dificuldades cognitivas e alopecia. O estudo ressaltou, entretanto, que estes efeitos também ocorrem em monoterapia (Solomon et al., 1997). Logo depois deste primeiro estudo, os autores conduziram uma revisão de dez estudos não controlados e relatos de casos publicados entre 1985 e 1997 sobre lítio em combinação com ácido valpróico para o tratamento de manutenção. A conclusão foi de que essa combinação era bem tolerada e eficaz (Solomon et al., 1998).

Algo muito parecido foi reportado por Denicoff et al. que conduziu um estudo onde 3 dos 24 pacientes suspenderam o ácido valpróico que era combinado ao lítio, por efeitos adversos. Dois pacientes apresentaram aumento de transaminases e outro apresentou efeitos colaterais gastrointestinais importantes. Os autores concluíram que era difícil saber se estes problemas seriam resultado da ação do ácido valpróico sozinho ou se seriam decorrente algum tipo de interação entre as medicações (Denicoff et al., 1997).

Uma avaliação retrospectiva realizada por McCoy et al. (McCoy et al., 1993) avaliou a intensidade de melhora com a potencialização com ácido valpróico em 17 pacientes tomando lítio. De forma geral, 12 pacientes (71%) apresentaram melhora moderada ou importante. A melhora foi correlacionada com maior idade do paciente, maior duração da doença e mais hospitalizações prévias. Maiores doses de ácido valpróico produziram melhor resposta.

Mais recentemente, Calabrese et al, em um estudo de coorte avaliando durante 6 meses a combinação de lítio e ácido valpróico em

pacientes cicladores rápidos, chegaram a conclusões mistas. No grupo de 271 pacientes 85% apresentaram eficácia antimaníaca sustentada e 60% eficácia antidepressiva. Entretanto, apenas metade dos pacientes apresentou estabilização dos dois polos. A descontinuação prematura do tratamento esteve associada com depressão refratária. As comorbidades com abuso de álcool ou substâncias não afetaram diretamente a taxa de resposta, mas prejudicaram a adesão ao tratamento e, de forma indireta, a resposta ao tratamento. A principal razão de intervenção adjuvante foi porque estavam deprimidos (Calabrese et al., 2001).

Existem poucos estudos avaliando a combinação de lítio e carbamazepina, em parte, porque o uso da carbamazepina tem diminuído progressivamente nos Estados Unidos. Desta forma, a literatura mais antiga é a que fornece mais evidências sobre os efeitos antidepressivos e antimaníacos desta combinação (Kramlinger; Post, 1989).

Um dos primeiros estudos avaliando a combinação lítio e carbamazepina no tratamento de pacientes com TB foi conduzido em 1987 e avaliou o tratamento de 5 pacientes em mania (Desai et al., 1987).

Os resultados de um estudo com 33 pacientes internados com mania mostraram que a combinação de lítio e carbamazepina teve um efeito anti-maníaco comparável ao do lítio e do Haloperidol (Small et al., 1995).

Denicoff et al. (Denicoff et al., 1997) avaliaram o efeito estabilizador do humor de litio e carbamazepina em um estudo duplo cego controlado que incluiu 52 pacientes bipolares tipo I e tipo II. Os pacientes foram randomizados para uso de lítio ou carbamazepina no primeiro ano,

passavam por cross-over trocando de grupo no segundo ano, e usavam a combinação a partir do terceiro ano. A escala de impressão clinica global (CGI) mostrou melhora de 33.3% no grupo em monoterapia com lítio, 31.4% no grupo com carbamazepina e 55.2% com a combinação. Apesar da diferença a mesma não se mostrou significante estatísticamente. Foi observada significância estatística em relação aos pacientes com ciclagem rápida. 56% destes pacientes apresentaram resposta com a combinação, enquanto a monoterapia com lítio produziu resposta em 28% e carbamazepina 19% apenas.

Kramlinger e Post (Kramlinger; Post, 1989a) examinaram a associação de litio a carbamazepina em 15 pacientes bipolares deprimidos que não haviam respondido a carbamazepina em monoterapia e observaram que 53% dos pacientes apresentaram melhora moderada ou importante.

Os mesmos autores em outro artigo (Kramlinger; Post, 1989b) descreveram que 6 pacientes apresentaram melhora com a introdução de lítio associado a carbamazepina em sete pacientes maníacos que não haviam respondido completamente a monoterapia com carbamazepina.

Bochetta et al. (Bocchetta et al., 1997) conduziram um estudo naturalistico e prospectivo de potencialização do lítio com a carbamazepina em pacientes bipolares e esquizoafetivos que foram acompanhados por 2 a 13 anos. Com a introdução da carbamazepina, houve redução marcante no número de episódios, hospitalizações e “morbidade afetiva”. A combinação foi bem tolerada e os efeitos adversos mais referidos pelos pacientes

durante o estudo foram: disfunção sexual, diminuição da energia e hipersonia.

Algo curioso reportado pelos autores foi o fato de que alguns pacientes pareciam perceber a combinação de forma mais favorável que a monoterapia com lítio. A carbamazepina parece ter reduzido alguns efeitos colaterais como tremor, poliuria e aumento de peso. Em parte, inferiram os autores, que isso possa ocorrer porque a combinação permitiu uma redução na dosagem do lítio resultando em menos efeitos colaterais. Outro exemplo disso é que a carbamazepina diminuiu significativamente o hormônio tireoestimulante (TSH), talvez consequencia de um balanço em favor do T4 livre em comparação ao T4 ligado a proteínas plasmáticas. Outra possibilidade é que talvez a carbamazepina possa produzir melhora na função tireoidiana por alguma via complexa.

Contrariando estes dados de Bochetta, Kramlinger e Post (Kramlinger; Post, 1990) observaram que a adição de litio ao tratamento com carbamazepina piorou os efeitos adversos do tratamento na tireóide. Por outro lado, no mesmo artigo, os autores descreveram que o lítio parece ter um efeito compensatório na leucopenia induzida pela carbamazepina.

Di Constanzo et al, observaram que tanto a monoterapia com lítio ou sua Combinação com a carbamazepina foram eficazes em controlar pacientes bipolares com ciclagem rápida. Entretanto, a combinação mostrou uma ação muito mais precoce (Di Constanzo; Schifano, 1991).

Pouco tempo depois disso, Fritze et al, reportaram resultados em que a substituição de lítio por carbamazepina para pacientes resistentes, foi melhor do que a combinação de Litio e carbamazepina (Fritze et al., 1994).

Considerando as associações farmacológicas utilizadas neste estudo, lítio e ácido valpróico estava classificada na atualização de 2013 da diretriz canadense "*Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*" (CANMAT) como tratamento de 2ª linha para depressão aguda, 1ª linha na mania e 2ª linha na manutenção. Já a associação de lítio e carbamazepina foi definida como tratamento de 3ª linha na mania e na depressão aguda e de 2ª linha na manutenção (Yatham et al., 2013). Na sua versão mais recente, atualizada em 2018, estas estratégias aparecem apenas como indicação para o tratamento da mania aguda sendo Litio e ácido valpróico como tratamento de segunda linha e Litio e carbamazepina como tratamento de terceira linha.

Apesar de não aparecer de forma explícita entre as opções de tratamento para manutenção, o CANMAT faz uma citação em seu texto sobre o tratamento de manutenção afirmando que diversos estudos sugerem eficácia da terapia combinada de lítio com Divalproato ou com carbamazepina para atingir e manter remissão (Yatham et al., 2018).

2 Justificativa

2 JUSTIFICATIVA

Aproximadamente 50% dos pacientes são inadequadamente responsivos ao lítio e a maioria necessita de tratamento adicional com antidepressivos, antimaníacos, antipsicóticos ou hipnóticos.

Estas medicações adjuvantes estão tradicionalmente associadas a problemas potenciais: antidepressivos podem precipitar mania duas vezes mais que o placebo, ou causar aceleração. Antipsicóticos podem estar associados com fases depressivas mais longas, e claramente aumentam o risco de discinesia tardia, as quais particularmente os pacientes bipolares parecem predispostos. Além disso, existem subgrupos de pacientes que sabidamente são maus respondedores ao lítio.

Existe um crescente reconhecimento de que os anticonvulsivantes carbamazepina e ácido valpróico são alternativas eficazes para se associar ao lítio no tratamento agudo ou de manutenção da doença bipolar (Post et al., 1996).

Estudos do mundo real investigando os padrões de prescrição na psiquiatria em centros especializados em transtornos de humor, pode contribuir para identificar o melhor tratamento de longo prazo para o transtorno bipolar.

Apesar das indicações serem possíveis conforme as diretrizes, não existe na literatura comparação *head-to-head* entre as duas combinações, informação relevante para a saúde pública de países subdesenvolvidos que

contam com arsenal farmacológico limitado para o tratamento da doença bipolar.

A literatura científica ainda carece de estudos avaliando a eficácia e tolerabilidade de tratamentos baseados na perspectiva do controle da ciclagem e da recorrência de uma doença crônica e multifacetada, em detrimento de estudos com perspectiva no controle de sintomatologia de fase aguda e de polo específico.

3 Objetivos e Hipóteses

3 OBJETIVOS E HIPÓTESES

O presente estudo tem como objetivo primário comparar diretamente a eficácia de duas associações de estabilizadores de humor na fase aguda e na fase de manutenção, considerando o tratamento da doença da perspectiva do controle da ciclagem e recorrência.

As hipóteses dos objetivos primários são:

H0 - Não existem diferenças de eficácia entre as duas associações.

H1 - A associação lítio com ácido valpróico é mais eficaz que a associação lítio e carbamazepina em atingir resposta sustentada.

H2 - A associação Litio e carbamazepina é mais eficaz que a associação lítio e ácido valpróico em atingir resposta sustentada.

O estudo tem como objetivo secundário comparar a tolerabilidade entre duas associações na fase aguda e na fase de manutenção considerando o tratamento da doença da perspectiva do controle da ciclagem e recorrência.

4 Material e Método

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Design do Estudo

LICAVAL foi um estudo de equivalência, unicêntrico, simples cego e de grupos paralelos com pacientes sequencialmente alocados.

Este foi o primeiro desenvolvido pelo programa de transtornos de humor (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria da Universidade de São Paulo. O estudo está registrado como NCT00976794 no site www.clinicaltrials.gov. O protocolo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ètica em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com o registro 0820/08 e está de acordo com a Declaração de Helsinki. Todas as fases do estudo e seus detalhes metdológicos seguem as recomendações do CONSORT (Consolidated Standard of Reporting Trials) 2010 (Schulz et al., 2010).

Os pacientes foram selecionados a partir do site ou encaminhamentos de outros grupos ou unidades de saúde.

Depois de triados, os pacientes eram convidados a levar para casa termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Assim que assinado o TCLE eram incluídos no estudo em algum dos grupos de tratamento e dava-se inicio à primeira visita, denominada V-1, em que eram avaliados para confirmação diagnóstica com a entrevista clínica estruturada SCID-P (First et al., 1997); e respondiam a uma entrevista sócio-demográfica e

Epidemiológica da Associação Brasileira de Psiquiatria. Na visita seguinte, denominada V0, eram avaliados quanto à gravidade do quadro com as escalas psicométricas e iniciavam tratamento em estudo. As visitas V0 até V4 eram realizadas semanalmente. V4, V6 e V8 eram realizadas com diferença de quinze dias e partir de então as visitas eram realizadas mensalmente.

4.2 Critérios de Inclusão

- Diagnóstico de TB I segundo o DSM-IV-TR (APA, 2000), apresentando-se em episódio maníaco, misto ou depressivo (leve, moderado e grave) baseado na avaliação clínica e confirmado pela entrevista clínica estruturada SCID-P (First et al., 1997);
- Idade entre 18 e 35 anos;
- Pacientes do sexo feminino devem estar usando um método contraceptivo clinicamente aceito (contraceptivo oral e/ou camisinha). Será solicitado βHCG em caso de dúvida clínica quanto ao estado gestacional da paciente.
- Alfabetizados e com capacidade de compreensão das tarefas solicitadas.
- Residentes à Grande São Paulo.
- Os pacientes e/ou representantes legais devem compreender a natureza do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.3 Critérios de Exclusão

- Foram excluídos pacientes com Esquizofrenia, Transtorno Esquizoafetivo ou Retardo Mental (Quociente Intelectual Total inferior a 90);
- Doenças graves, instáveis, incluindo doença renal, gastroenterológica, respiratória, cardiovascular, endocrinológica, neurológica, imunológica ou hematológica;
- Hipo ou hipertiroidismo não corrigidos;
- Glaucoma de ângulo fechado
- Agranulocitose atual;
- Antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) ou fração IgM do anticorpo para antígeno do núcleo da hepatite B (anti-HBc IgM) positivos;
- Tratamento com neuroléptico injetável de depósito (depot) com menos de um intervalo de dose entre as injeções, antes da visita 0.
- Tratamento com inibidor reversível da monoamino-oxidase na semana anterior à visita 0, e com inibidor irreversível da monoamino-oxidase nas duas semanas que antecedem a visita 0.
- Tratamento com fluoxetina nas 4 semanas que antecedem a visita 0

- Tratamento com antidepressivos (exceto fluoxetina), antipsicóticos, lítio, valproato, carbamazepina e outros estabilizadores de humor nos 7 dias que antecedem a visita 0
- Clozapina nos últimos 28 dias
- Realização prévia de tratamento de lítio combinado com ácido valpróico, divalproato ou carbamazepina por tempo e dose adequados de acordo com critério clínico.

- As pacientes que eventualmente engravidassem seriam excluídas do estudo e encaminhadas ao ambulatório assistencial da instituição.

- Pacientes com sério risco de suicídio (de acordo com critério clínico e/ou escore >= 4 no ítem suicido escala Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) poderiam participar do estudo em regime de internação.

4.4 Intervenções

4.4.1 Tratamento

Os grupos de tratamento para alocação foram: lítio associado a ácido valpróico e lítio associado a carbamazepina.

a) O lítio era iniciado na dose de 600 mg em duas tomadas, sendo ajustado em 300 mg/semana até atingir níveis séricos entre 0,6 e 1,2 mEq/l. A dosagem sérica era realizada semanalmente e ajustada a posologia de acordo com níveis séricos, eficácia e tolerabilidade ou a critério médico.

b) O ácido valpróico era iniciado na dose de 500 mg/dia em duas tomadas, aumentando-se 500 mg/semana, até atingir o nível sérico terapêutico, entre 50 e 125 µg/ml (Allen et al., 2006) . A dosagem sérica era realizada semanalmente e ajustada à posologia de acordo com níveis séricos, eficácia e tolerabilidade ou a critério médico.

c) A carbamazepina era administrada com dose inicial de 200mg/dia nos dois primeiros dias e aumentando-se 200 mg a cada 2 dias, atingindo 600 mg/dia na primeira semana, em duas tomadas. A dosagem podia ser ajustada a cada visita em 200-400 mg/dia até atingir nível sérico terapêutico, entre 8 e 12 µg/ml (Vasudev et al, 2000) A dosagem sérica era realizada semanalmente e ajustada a posologia de acordo com critério médico (eficácia e tolerabilidade) e/ou níveis séricos.

Uma vez atingida a dose terapêutica, as medicações deveriam ser mantidas até o final do estudo.

4.4.2 Tratamento Adjuvante

Outras medicações permitidas ao longo deste estudo (tratamento adjuvante) serão:

a) O Lorazepam poderia ser usado em qualquer momento do estudo, na dose de 0,5 a 4 mg ao dia, sem necessidade de titulação inicial de dose, para controle sintomático de insônia e ansiedade de acordo com indicação clínica;

b) A Sertralina poderia ser utilizada a partir da visita 4 em caso de não resposta e na visita 6 em caso de resposta, na dose de 50 a 200mg ao dia, sendo o ajuste feito a cada 7 dias.

4.5 Critérios de Desfecho

O critério de desfecho primário estabelecido foi o número de pacientes a atingir e manter resposta e ao final de cada fase do estudo. Definições de Curso Clínico foram estabelecidas como:

Resposta: redução ≥ 50% no escore de uma escala padrão a partir de uma linha de base apropriada ao tipo de episódio índice (mania, episódio misto, depressão) sem promover piora do polo oposto; Remissão: ausência ou sintoma mínimos de depressão e mania por pelo menos 1 semana, de acordo com instrumentos de avaliação de sintomas.(Hirschfeld et al., 2007 e Tohen et al., 2009)

Os critérios de desfecho secundários avaliados envolveram a gravidade da doença avaliada de acordo com as demais ferramentas de curso clínico para evolução e a tolerabilidade relacionada ao peso e aos efeitos adversos.

4.6 Ferramentas de avaliação de curso clínico

- **Entrevista Clínica**: Entrevista padronizada, utilizada pela Associação Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB), realizada por psiquiatra para coleta de informações gerais.
- **Entrevista Clínica Estruturada para transtornos do eixo I do DSM IV (SCID-I/P)** (First et al, 2002): É um instrumento útil para o aprimoramento da confiabilidade do diagnóstico psiquiátrico
- **Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão** (Hamilton, 1960): Esta é a escala de avaliação para mensurar a gravidade dos sintomas depressivos.
- **Escala de Young para Avaliação da Mania – YMRS** (Young et al, 1978): Composta de 11 itens e aplicada por um clínico, avalia a presença e a gravidade de sintomas maníacos.
- **Escala de efeitos Colaterais** (Louzã, 2000): Esta é uma escala padronizada especificamente para avaliar efeitos adversos de medicações psicotrópicas e amplamente utilizada em estudos que envolvem o processo terapêutico com medicamentos.
- **Impressão Clínica Global - para Transtorno Bipolar - versão modificada - CGI-BP-M** (Vieta et al, 2002): Esta é uma versão modificada da Escala de Impressão Clínica Global para Transtorno Bipolar, que é uma versão da escala de Impressão Clínica Global aplicável a qualquer paciente psiquiátrico utilizada para avaliar a resposta ao tratamento. A CGI-BP-M é composta de 3 sub-escalas. Duas delas avaliam a gravidade dos sintomas agudos de mania e depressão e a terceira avalia a gravidade longitudinal da doença.

A alocação proposta inicialmente foi de randomização aleatória através de programa gerado por bioestatístico. Entretanto no decorrer do estudo a randomização sequencial conforme inclusão na V-1 foi adotada. Como estratégia para evitar viés de inclusão, apenas a equipe de secretariado responsável pelos agendamentos e controle das visitas tinha conhecimento da ordem de inclusão dos pacientes no estudo.

4.7 Tamanho da amostra

O tamanho de amostra foi calculado comparando a diferença média entre CGI-BP-M entre a entrada e o desfecho para os dois grupos. Se comparado usando um teste T encontramos que com 50 pacientes (25 em cada um dos grupos) obtemos um poder de 80% (em um nível de significância estatística de 5%) para detectar um desvio padrão de 0.8, o que pode ser considerado, considerando a natureza exploratória do estudo, um bom tamanho de efeito.

4.8 Sobre o cegamento

O cegamento do avaliador foi feito mantendo seu contato com o paciente sem o caderno de pesquisa e realizada em ambiente separado da avaliação clínica.

4.9 Método estatístico utilizado para avaliação do desfecho primário e secundário

A análise do desfecho primário foi realizada comparando a redução média dos escores no CGI-BP entre os dois grupos de tratamento pelo teste-t na fase I. Para as fases II e III foram realizadas análises de sobrevivência.

A metodologia de análise por intenção de tratamento foi utilizada para imputar os dados dos sujeitos descontinuados até o fim da fase I para avaliação de resposta e tolerabilidade de fase aguda. A intenção de tratar foi definida para essa população como pacientes randomizados e que seguiram tratamento por pelo menos uma semana.

Para analises posteriores sobre taxas de resposta parcial, resposta, remissão e falha de resposta foi utilizado o teste *t* para variávies continuas e o x^2 para variávies categoriais. Foi considerada resposta diminuição de pelo menos 50% na pontuação de uma pelo menos uma das escalas (HAMD ou YMRS) sem provocar piora da outra.

Foram considerados como falha de resposta os pacientes que apresentaram piora da pontuação de entrada em qualquer um dos polos.

Todas as análises estatísticas utilizaram o software SPSS versão 22. O critério de significância estatística definido foi de alpha = 0.005.

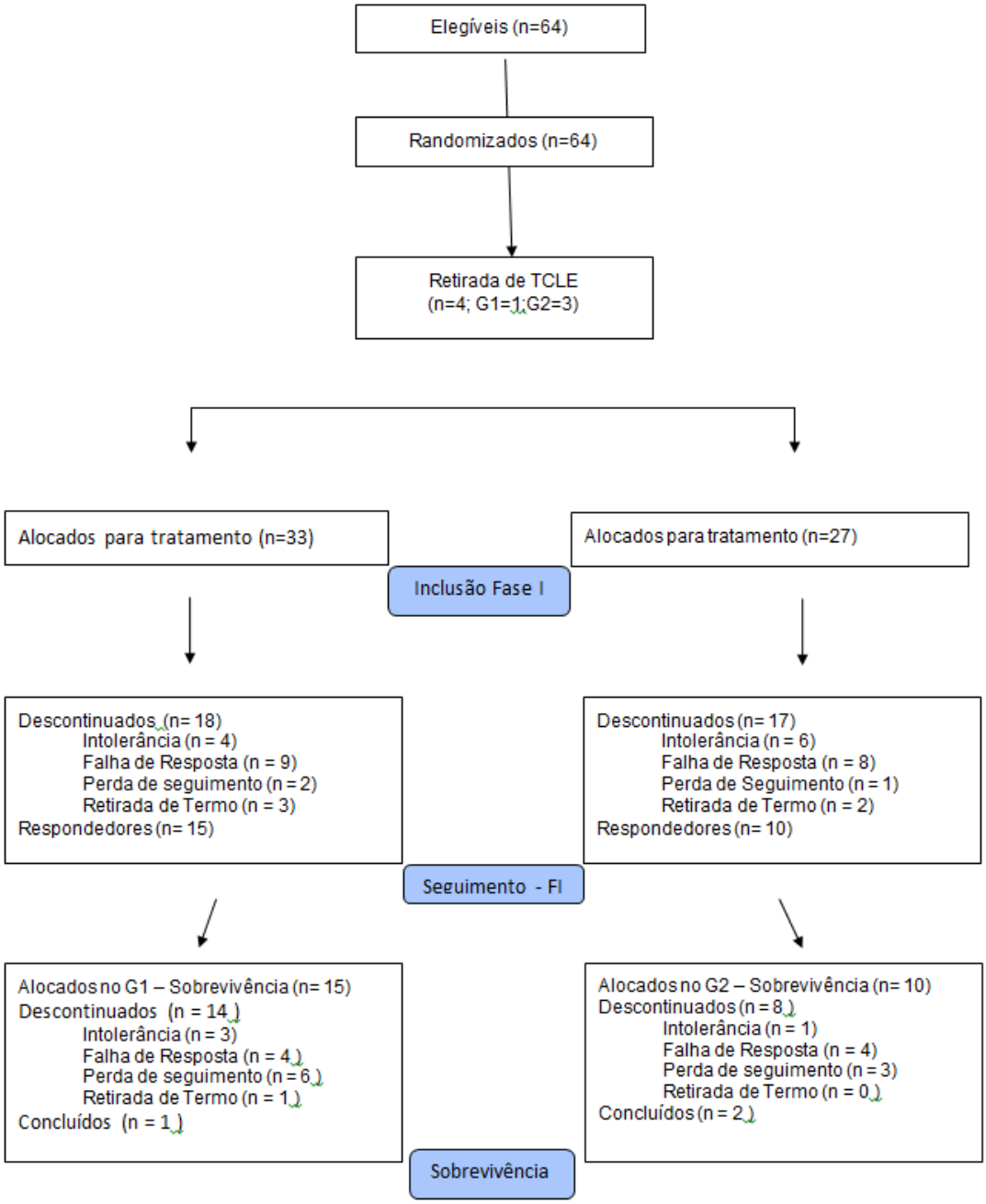
A análise de sobrevivência realizada para avaliar o tempo para recaída em qualquer episódio utilizou curva de Kaplan-Meier. A mesma

metodologia foi utilizada para avaliar o tempo para descontinuação por qualquer motivo.

Para os pacientes com dados de visitas faltantes, foram imputados os dados da visita seguinte (*Last Observation Carried Forward - LOCF*).

5 Resultados

4 RESULTADOS



5.1 Dados Demográficos

O estudo esteve ativo de março de 2008 a dezembro de 2012. No total, 64 pacientes foram selecionados para o estudo após triagem. Dos 64 incluídos para tratamento, 36 (56.3%) pacientes foram incluídos no Grupo lítio e ácido valpróico (G1) e 28 (43.8%) no Grupo lítio e carbamazepina (G2). Foram excluídos 4 pacientes, 3 no G1 e 1 no G2, após serem selecionados e randomizados mas antes de iniciarem tratamento V0. A amostra foi composta maioritariamente pelo gênero feminino (66.6%), com idades entre os 18 e 35 anos, com média de 27.8 anos (DP = 5.1). Quanto ao estado de humor atual, 27 (45.0%) apresentam um estado de depressão, 20 (28.3%) um estado de mania/hipomania e 16 (26.7%) um estado misto. (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Dados Demográficos

Variável	TOTAL	G1	G2	*p*
Mulheres (%) *(N = 60)*	40 (66.6%)	26 (65%)	14 (35%)	0,053 [(1)]
Idade (**DP**)	18 - 35	18 - 35	18 – 33	0,569 [(2)]
(N = 60)	27.8 (5.1)	27.5 (4.7)	28.3 (5.7)	
Idade de Início (**DP**)	5 - 35	5 - 30	13 – 35	0,724 [(2)]
(N = 34)	20.4 (6.9)	20.0 (7.1)	20.9 (6.7)	
Peso inicial (**DP**)	47.7 – 12.5	47.7 - 11.4	53.0 12.4	0,089 [(2)]
(N = 50)	74.0 (18.0)	70.4 (16.9)	79.3 (18.7)	
Estado de D	27 (45.0%)	13 (39.4%)	14 (51.9%)	0,571 [(2)]
humor (%) M	17 (28.3%)	11 (33.3%)	6 (22.2%)	
(N = 60) **Mx**	16 (26.7%)	9 (27.3%)	7 (25.9%)	
CGI Depressão (DP)	0.0 - 6.0	0.0 - 6.0	0.0 - 6.0	0,619 [(2)]
(N = 60)	3.3 (1.6)	3.2 (1.5)	3.4 (1.8)	
CGI Mania (DP)	1.0 - 6.0	1.0 - 6.0	1.0 - 5.0	0,066 [(2)]
(N = 60)	2.8 (1.6)	3.2 (1.7)	2.4 (1.3)	
CGI Geral (DP)	1.0 - 6.0	2.0 - 6.0	1.0 - 6.0	0,838 [(2)]
(N = 60)	3.8 (1.1)	3.8 (1.1)	3.8 (1.0)	
HAMD (DP)	5.0 - 39.0	8.0 - 35.0	5.0 - 39.0	0,221 [(2)]
(N = 60)	20.4 (7.2)	19.3 (7.1)	21.6 (7.3)	
YMRS (DP)	2.0 - 28.0	2.0 - 24.0	4.0 - 28.0	0,807 [(2)]
(N = 60)	11.3 (5.9)	11.5 (6.0)	11.1 (5.9)	

G1 - Grupo lítio + Ácido Valproico; G2 - Grupo lítio + carbamazepina; Idade de Início: Idade de início da doença; Estado de Humor – Estado de humor na inclusão no estudo - D: Depressão; M: Mania; Mx: Estado Misto;

[(1)] valor de significância do Teste Exato de Fisher; [(2)] valor de significância do Teste T de Student.

5.2 Eficácia

Observa-se uma redução estatisticamente significativa (**TABELA 2, FIGURA 1**), entre o início e o final da fase aguda, na escala CGI para Depressão em ambos os grupos, sendo a redução mais acentuada no G1 (p = 0.005; d Cohen = 0.84) do que no G2 (p = 0.014; d Cohen = 0.61). A diferença entre os grupos não é significativa (p= 0.898).

Quanto à CGI para Mania, observa-se também uma redução significativa de efeito elevado (p = 0.001; d Cohen = 0.77) entre o início e o final no G1. No G2 existe uma redução de efeito médio, mas não significativa (p = 0.152; d Cohen = 0.41). Também neste não há significância entre os grupos (p = 0.175).

Na escala CGI geral, existiu uma redução em ambos os grupos: significativa de efeito elevado no G1 (p = 0.001; d Cohen = 0.80) e próxima da significância estatística e de efeito médio no G2 (p = 0.058; d Cohen = 0.53). Apesar disso não significativa entre os grupos (p = 0.326).

Tabela 2 - Evolução da CGI (depressão, mania e geral), por grupo de tratamento Fase I

Variável	Grupo	V0 M (DP)	V8 M (DP)	Diferença início - final	
				p [1]	*d Cohen*
CGI Depressão	**G1** (n = 28)	3.2 (1.5)	2.1 (1.1)	0.005	0.84
	G2 (n = 26)	3.5 (1.7)	2.5 (1.6)	0.014	0.61
p[2] = *0.898*					
CGI Mania	**G1** (n = 28)	3.2 (1.7)	2.0 (1.4)	0.001	0.77
	G2 (n = 25)	2.4 (1.4)	1.9 (1.0)	0.152	0.41
p[2] = *0.175*					
CGI Geral	**G1** (n = 28)	3.8 (1.1)	2.7 (1.6)	0.001	0.80
	G2 (n = 25)	3.8 (1.1)	3.1 (1.5)	0.057	0.53
p[2] = *0.326*					

G1 - grupo tratado com lítio + Ácido Valproico; G2 - grupo tratado com lítio + carbamazepina;
[1] valor de significância do Teste T de Student para amostras pareadas em cada grupo;
[2] valor de significância da interação grupo x tempo na ANOVA de medidas repetidas.

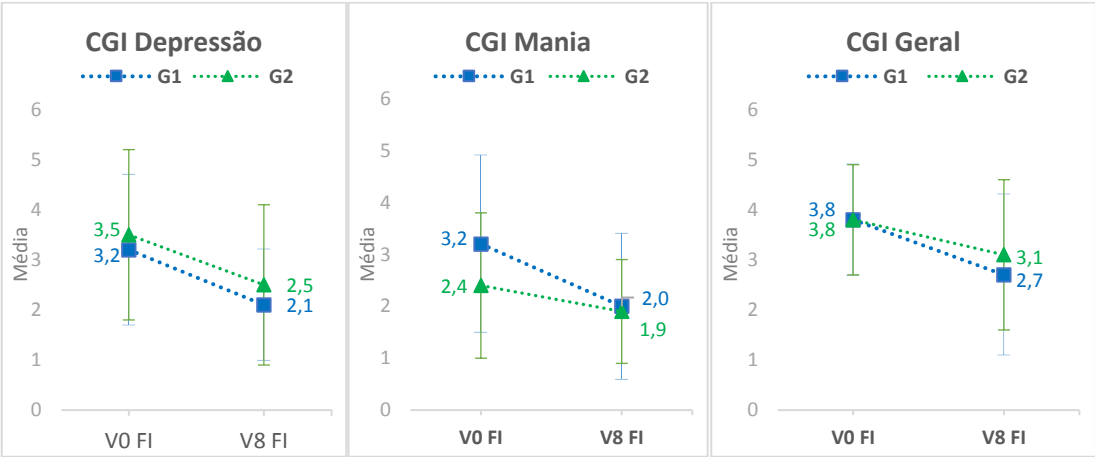


Figura 1 - Evolução da CGI (depressão, mania e geral), por grupo de medicação (médias)

Os escores de depressão, avaliados pela escala HAMD diminuíram significativamente tanto no G1 (p<0.001; d Cohen = 1.10) com no G2 (p <; 0.001; d Cohen = 1.51), sendo as diferenças de magnitude muito elevada. Apesar da redução ter sido mais acentuada no G2 (d Cohen = 1.51 contra d Cohen = 1.10 no G1), não existiram diferenças significativas entre os grupos (p = 0.359).

Para a pontuação de Mania avaliada com a escala YMRS observou-se uma redução significativa de efeito médio em ambos os grupos, sendo também mais forte no G2 (p = 0.023; d Cohen = 0.65) do que no G1 (p = 0.041; d Cohen = 0.47). Também não houve diferença entre grupos (p = 0.682) (**TABELA 3**).

Tabela 3 - Evolução de HAMD e Young por grupo de tratamento na Fase I

Variável	**Grupo**	**V0** M (DP)	**V8** M (DP)	**Diferença início - final**	
				p [(1)]	***d Cohen***
Depressão (HAMD)	**G1** (n = 33)	19.2 (7.2)	11.3 (7.2)	< 0.001	1.10
	G2 (n = 27)	21.6 (7.3)	11.5 (6.0)	< 0.001	1.51
p[(2)] *= 0.359*					
Mania (YMRS)	**G1** (n = 33)	11.4 (6.2)	8.7 (5.3)	0.041	0.47
	G2 (n = 27)	11.1 (5.9)	7.5 (5.2)	0.023	0.65
p[(2)] *= 0.682*					

G1 - lítio + Ácido Valproico; G2 - lítio + carbamazepina;
(1) valor de significância do Teste T de Student para amostras pareadas em cada grupo;
(2) valor de significância da interação grupo x tempo na ANOVA de medidas repetidas.

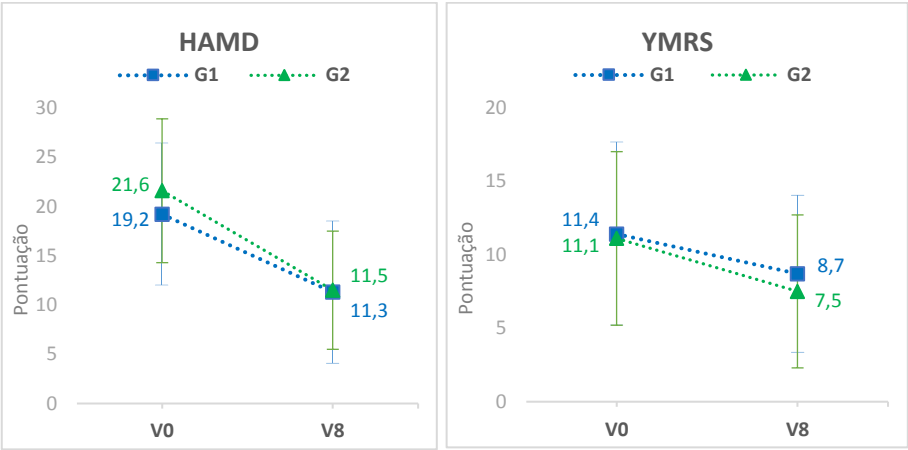


Figura 2 - Evolução da depressão (HAMD) e Mania (YMRS), por grupo de medicação (médias)

Conforme estabelecido como desfecho primário, entre os pacientes que completaram a fase aguda, foi atingida resposta em 15 (45,5%) pacientes do G1 e 10 (37,0%) pacientes do G2 e foi atingida remissão em 9 (27.2%) pacientes no G1 e 6 (22.2%) pacientes no G2 (**TABELA 4**). A diferença não foi significativa entre os grupos nem para resposta (p 0.606), nem para remissão (p 0.766). Estes pacientes foram incluídos na análise de sobrevivência para avaliação do tempo de sustentação da resposta.

Tabela 4 - Resposta e Remissão - Fase I

Variável	Grupo	Não n (%)	Sim n (%)	Fisher (*p*)
Resposta	**G1** (n = 33)	18 (54,5%)	15 (45,5%)	
	G2 (n = 27)	17 (63,0%)	10 (37,0%)	0.606
	Total (N = 60)	34 (56,6%)	25 (43.3%)	
Remissão	**G1** (n = 33)	24 (72.7%)	9 (27.2%)	
	G2 (n = 27)	21 (77.8%)	6 (22.2%)	0.766
	Total (N = 60)	45 (75%)	15 (25%)	

G1 - Grupo lítio + Ácido Valproico; G2 - Grupo lítio + carbamazepina;

Quanto a manutenção da resposta ao longo da fase de sobrevivência também não foram observadas diferenças entre os grupos.

A **Figura 3** mostra a curva de Kaplan-Meier para a análise e comparação do percentual de sobrevida sem perda de resposta em ambos os grupos.

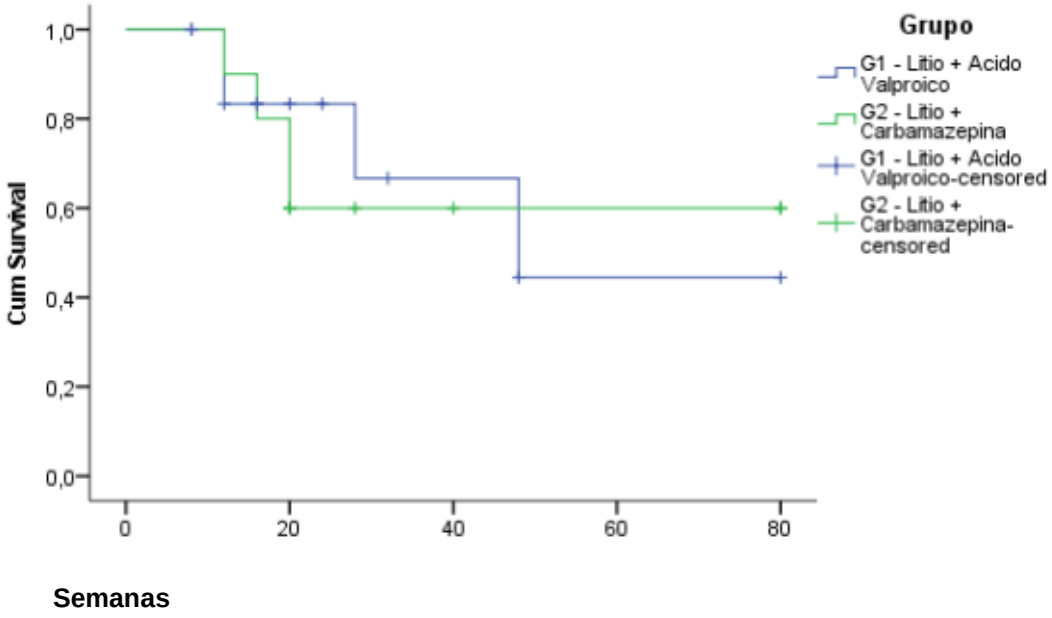


Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier para a “perda de resposta”. Teste Log Rank (Mantel-Cox): p = 0,455

O resultado do Teste Log Rank (Mantel-Cox) mostra que não existiu diferença significativa entre os grupos de tratamento (p = 0,455).

Outras análises de eficácia envolveram a análise de resposta e remissão, HAMD e YMRS.

5.3 Tolerabilidade

Quanto a tolerabilidade os grupos diferiram quanto ao número de efeitos adversos apenas na primeira semana de tratamento (*p* = 0,021). Neste caso, o G1 (M = 5,63; DP = 4,65) apresentou um número de médio de efeitos adversos mais elevado do que o G2 (M = 3,30; DP = 4,21). Não se observaram diferenças significativas em mais nenhum momento quanto ao número de efeitos adversos nem na fase aguda nem nas demais fases do estudo.

Foram avaliados também os grupos quanto aos tipos de efeitos adversos observados. Os grupos diferiram quanto aos seguintes efeitos adversos na escala UKU (Louzã, 2000): Fadiga, foi mais frequente no G1 (p 0.015); Diarréia foi mais frequente no G2 (p 0.001); Perda de peso foi mais frequente no G2 (p 0.013); Diminuição do desejo sexual foi mais frequente no G1 (p 0.036) (**TABELA 5**). Apenas um paciente do G2 apresentou efeito adverso grave com sendo uma diarreia.

Tabela 5 - Efeitos Adversos

Variável		Total n (%)	G1 n (%)	G2 n (%)	Fisher (*p*)
Fadiga	Ausente	44 (81.5%)	22 (73.3%)	22 (91.7%)	0.015
	Presente	10 (19.5%)	8 (26.7%)	2 (8.3%)	
Diarréia	Ausente	45 (83.3%)	28 (93.3%)	17 (70.8%)	0.001
	Presente	9 (17.7%)	2 (6.3%)	7 (29.2%)	
Perda de Peso	Ausente	49 (90.7%)	30 (100.0%)	19 (79.2%)	0.013
	Presente	5 (9.3%)	0 (0.0%)	5 (21.8%)	
Diminuição do Desejo Sexual	Ausente	46 (85.2%)	23 (76.7%)	23 (95.8%)	0.036
	Presente	8 (11.1%)	7 (20.0%)	1 (4.2%)	

G1 - grupo tratado com lítio + Ácido Valproico; G2 - grupo tratado com lítio + carbamazepina;

Houve melhor tolerabilidade também no G2 quanto a evolução do peso ao longo das 8 semanas de tratamento. O G1 teve um aumento significativo de 2.1 Kg de peso ($p<0.001$) enquanto o G2 apresentou discreta redução de 0.2 Kg produzindo significância estatística entre os dois grupos ($p= 0.047$)(**TABELA 6**).

Tabela 6 - Evolução de Peso por grupo de tratamento

Variável	Grupo	V0 M (DP)	V8 M (DP)	Diferença início - final *p* [1]	*d Cohen*
Peso (kg)	**G1** (n = 22)	71.3 (14.4)	73.2 (14.1)	< 0.001	0.13
	G2 (n = 19)	79.2 (19.2)	78.7 (19.0)	0.682	0.03
p[2] *= 0.047*					

G1 - grupo tratado com lítio + Ácido Valproico; G2 - grupo tratado com lítio + carbamazepina;
[1] valor de significância do Teste T de Student para amostras pareadas em cada grupo;
[2] valor de significância da interação grupo x tempo na ANOVA de medidas repetidas.

Foi realizada análise de sobrevivência também para descontinuação por efeitos adversos ao longo das fases de continuação e manutenção. (**FIGURA 4**)

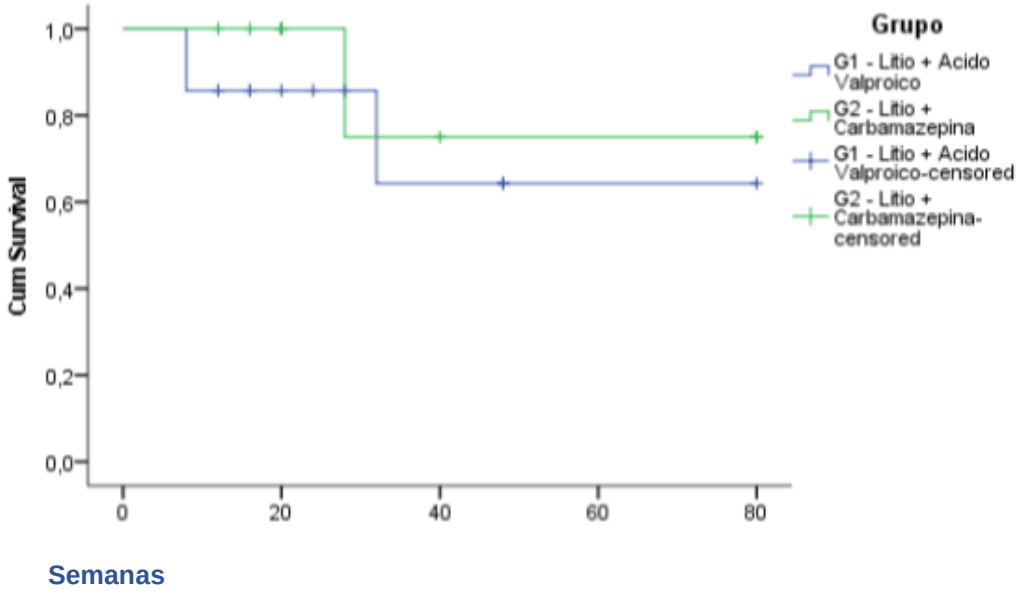


Figura 4 - Curvas de Kaplan-Meier para a “intolerância”. Teste Log Rank (Mantel-Cox): *p* = 0,709

O resultado do Teste Log Rank (Mantel-Cox) mostra que não existiu diferença significativa no percentual de pacientes que descontinuaram o tratamento por “intolerância” (*p* = 0,709).

5.4 Medicações Permitidas

Quanto as medicações utilizadas, a dosagem média de ácido valpróico foi de 1003 mg (DP=393), com nível sérico médio de 70.35 mg (DP=20.87) e carbamazepina foi 586 mcg/dL (DP=255) com nível sérico médio de 5.66 mcg/dL (DP=1.65).

Quanto a dosagem de lítio, os grupos não apresentaram diferenças entre a dosagem utilizada 1024 mg (DP = 324.3) no G1 e 989.6 mg (DP = 284.8) nem quanto ao nível sérico 0.71 mEq/L (DP=0.22) no G1 e 0.64 mEq/L (DP=0.39) no G2 (p=0.562).

Em consideração ao uso de Sertralina, apenas se observaram diferenças significativas entre os dois grupos na vigésima semana de tratamento (p = 0,037). Neste caso, o G2 (lítio + carbamazepina) (M = 50,00; DP = 70,71) apresentou uma dosagem de Sertralina mais elevada do que o G1 (lítio + ácido valpróico) (M = 0,00; DP = 0,00). Não se observaram diferenças significativas em mais nenhum momento.

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

Esta é a primeira comparação direta entre Litio com ácido valpróico e lítio com carbamazepina no tratamento do Transtorno Bipolar.

O estudo também é pioneiro por ser um dos poucos a avaliar o tratamento da doença como um todo, sem considerar a polaridade do episódio atual da doença no início do tratamento.

Os achados indicam que, para adultos jovens com Transtorno Bipolar, ambas as combinações apresentam a mesma eficácia aguda e de prevenção de recaída durante dois anos. Um dos pontos fortes do estudo é que foram incluídos pacientes em todas as fases da doença, com comorbidades psiquiátricas como em ambiente clínico real.

6.1 Resposta e Remissão no TB

No presente estudo encontramos taxa de resposta de 43,3% (n=25) e Remissão de 25% (n=15), sem diferença com significância estatística entre os grupos de tratamento. Estas taxas são menores que as encontradas em alguns estudos.

Por exemplo, o estudo BALANCE, encontrou taxas de remissão em 45% dos participantes recebendo lítio e ácido valpróico em um seguimento de dois anos Geddes et al., 2002). Em outro ensaio clínico, este com a combinação lítio e carbamazepina e conduzido por Denicoff et al, mostrou

resposta moderada ou importante em 55% dos pacientes durante um ano [Denicoff et al., 1997). .

Uma meta analise envolvendo artigos que totalizaram 913 pacientes, mostrou que o *Hazard Ratio* para pacientes bipolares deprimidos tratados com estabilizadores de humor ou antipsicóticos em comparação com pacientes usando placebo foi de 1.26 para resposta e 0.51 para sobrevida com resposta no longo prazo. Já para pacientes mistos ou em mania a chance de resposta foi de 1.54 maior com estabilizadores ou antipsicóticos do que com placebo, e tem 1.42 mais chance de remissão. A possibilidade de sustentar a resposta ao longo do tempo foi 0.55 maior (Tamayo et al., 2010). Uma revisão sistemática de carbamazepina e Acido Valproico em monoterapia concluiu que ambos os tratamentos não atingiram mais que 25% de eutimia sustentada em 1 ano (Keck; McElroy, 2002).

Em um ensaio publicado em 2001 por Calabrese et al, cerca de metade dos pacientes apresentaram resposta sustentanda com estabilização dos dois polos por 6 meses após 85% de resposta antimaníaca e 60% de resposta antidepressiva na fase aguda. Este estudo também incluiu pacientes cicladores rápidos e com comorbidade com abuso de substâncias. Ou seja, uma amostra igualmente grave e obtiveram taxas maiores de resposta (Calabrese JR et al., 2001).

É possível considerar que as menores taxas de resposta e remissão encontradas sejam provavelmente devidas às características de nossa amostra. Os participantes do estudo LICAVAL são pacientes referenciados para um centro de atenção terciário. Esta população tende a ser mais grave,

cronificada e portando mais refratária, o que explicaria as menores taxas de resposta e remissão. Outro ponto é que nossa amostra foi composta exclusivamente de pacientes bipolares tipo I enquanto os demais estudos incluíram pacientes tanto do tipo I quanto do tipo II. Nossa amostra incluiu pacientes com qualquer tipo de comorbidade, desde quadros ansiosos até transtornos de personalidade e abuso de substâncias.

6.2 Litio e ácido valpróico e lítio e carbamazepina não apresentaram diferenças de Eficácia na fase aguda

O CANMAT em sua última atualização coloca as combinações Litio com ácido valpróico e lítio com carbamazepina como tratamentos de primeira e segunda linha para a Mania Aguda, ambos com nível de evidência 3 (Pelo menos um ensaio clínico randomizado duplo cego controlado com placebo ou comparador ativo e com amostra de 10 a 29 pacientes). Segundo a própria diretriz canadense, essa diferença de indicação entre as combinações se deve aos eventos de interação farmacológica e tolerabilidade com a carbamazepina que colocam a combinação com essa droga como estratégia de terceira linha. Isso quer dizer que só deve ser usada se o paciente não responder adequadamente a ensaios com agentes de primeira e segunda linhas sozinhos ou em combinação.

Quanto ao tratamento para depressão bipolar aguda e manutenção, o CANMAT na sua atualização mais recente não coloca estas combinações

em suas indicações mas faz referencia de que existem evidências suficientes da eficácia e tolerabilidade de ambas na fase de manutenção (Yatham et al., 2018).

Nosso estudo indica que lítio com ácido valpróico e lítio com carbamazepina apresentam eficácia semelhante e a escolha entre essas combinações deve ser considerada de acordo com a tolerabilidade.

Na avaliação dos sintomas depressivos da fase aguda, nenhum dos instrumentos de avaliação mostrou diferença significativa entre os grupos. Na escala de Impressão Clínica Global de Depressão, ambos os tratamentos produziram diminuição na pontuação observada em ambos os grupos, sendo lítio com ácido valpróico maior ($p = 0.005$; d Cohen = 0.84) que no grupo lítio com carbamazepina ($p = 0.014$; d Cohen = 0.61) mas sem diferença entre os grupos. A mesma coisa se observou nos escores de depressão bipolar, avaliados pela escala HAMD. Ambos os grupos mostraram diminuição na pontuação mas sem diferença entre eles.

Na avaliação da Mania, utilizando a escala de Impressão Clinica Global, apesar de não encontrar diferença entre os grupos de tratamento, podemos observar uma redução significativa apenas no grupo lítio com ácido valpróico ($p = 0.001$; d Cohen = 0.77). Enquanto isso, o grupo com lítio e carbamazepina não mostrou redução significativa entre o inicio e o fim da fase aguda ($p = 0.152$; d Cohen = 0.41).

Por outro lado, utilizando a escala YMRS observou-se uma redução significativa de efeito médio em ambos os grupos, sendo mais forte no grupo lítio com carbamazepina ($p = 0.023$; d Cohen = 0.65) do que no grupo lítio

com ácido valpróico (p = 0.041; d Cohen = 0.47). Apesar disso, não houve diferença entre grupos (p = 0.682).

Podem ser levantadas considerações acerca dessa divergência entre as ferramentas de avaliação. Pode ter havido algum viés na utilização da escala CGI, visto que é uma escala de impressão clínica, portanto não era aplicada pelo avaliador cego, mas pelo clínico com conhecimento do tratamento do paciente. Diferente disso, a escala YMRS era aplicada por um cego ao grupo de tratamento. Também cabe questionar se um tamanho de amostra maior poderia corroborar ou refutar essa distorção entre as ferramentas.

6.3 Litio e ácido valpróico e lítio e carbamazepina apresentaram diferenças de tolerabilidade na fase aguda.

Nossos achados sugerem que a combinação lítio com carbamazepina se mostrou mais tolerável na fase aguda, com menor queixa de efeitos adversos e vantagens metabólicas quando comparada a lítio e ácido valpróico.

O grupo Litio com ácido valpróico apresentou mais fadiga (P=0.015) e mais Diminuição do Desejo Sexual (P=0.036) enquanto o grupo lítio com carbamazepina apresentou mais Diarréia (P=0.001) e Perda de Peso (P=0.013).

A diferença no efeito adverso perda de peso, foi aferido pela escala de avaliação de efeitos adversos UKU (Louzã, 2000) e marca a presença ou

ausência desta queixa pelo paciente, independente de sua intensidade. Na avaliação do peso ao longo do tratamento, enquanto o grupo lítio com ácido valpróico evoluiu com aumento, o grupo lítio com carbamazepina evoluiu com uma redução moderada, sem qualquer prejuízo para o paciente. Desta forma, consideramos essa diferença como uma vantagem ao grupo lítio com carbamazepina.

Aumento de peso e alterações metabólicas são problemas frequentes no tratamento do transtorno bipolar e também uma causa de abandono de tratamento (Keck Jr; McElroy, 2003; Johnson et al., 2007). Tanto ácido valpróico, quanto a carbamazepina e o lítio estão associados a aumento de peso e alterações metabólicas (Domecq et al., 2015). Apesar de inicialmente surpreender, esta evolução já foi observada num estudo anterior. Em 1997, Boschetta et al (Bocchetta et al., 1997) relatou que alguns pacientes utilizando a combinação de lítio e carbamazepina referiam menos efeitos adversos que com a monoterapia com lítio e que a introdução da carbamazepina parecia ter reduzido alguns efeitos colaterais do lítio como tremor, poliuria e aumento de peso. As hipóteses levantadas são: a) de que esta evolução ocorre por possibilitar uma diminuição da dosagem de lítio; ou b) de que essa combinação teria alguma ação ainda desconhecida por alguma via complexa no funcionamento da tireóide.

Nossos resultados se mostram contrários a primeira hipótese levantada por Boschetta em seu estudo, dado que não observamos diferenças na dosagem de lítio entre os grupos de tratamento no nosso estudo.

Ainda no estudo de Boschetta, os efeitos adversos mais referidos pelos pacientes com a combinação Litio e carbamazepina foram: disfunção sexual, diminuição da energia e hipersonia.

De forma contrária, nosso estudo mostrou que a função sexual não foi alterada durante o tratamento com a Combinação de lítio e carbamazepina, mas sim com a combinação lítio e ácido valpróico, com diferença estatisticamente significativa entre as duas combinações. O mesmo achado também vale para a queixa de diminuição de energia observada no estudo italiano. Nosso estudo observou uma queixa maior de fadiga no grupo lítio com Ácido Valrpóico.

Com relação a diminuição do desejo sexual observada no grupo lítio com ácido valpróico, esse efeito pode ter origem por ação direta do ácido valpróico na síntese testicular de androgênios. Existem relatos de casos de infertilidade e diminuição no tamanho testicular em pacientes com epilepsia tratados cronicamente com ácido valpróico (Najafi et al., 2012).

Quanto a fadiga, tanto o bloqueio dos canais de sódio quanto o aumento do limiar de despolarização dos canais de cálcio estão envolvidos na etiologia desta reação com medicamentos anticonvulsivantes. Enquanto a carbamazepina tem ação pelo primeiro mecanismo o ácido valpróico age através dos dois. Possivelmente essa seria a justificativa para a maior prevalência deste efeito adverso no grupo lítio com ácido valpróico (Siniscalchi et al., 2013).

A diarreia observada no grupo lítio com carbamazepina tem etiologia incerta. Uma revisão sobre efeitos adversos gastrointestinais em pacientes

com epilepsia observou uma incidência maior em pacientes usando carbamazepina que outros Anticonvulsivantes, entretanto seu mecanismo etiológico é incerto (Jahromi et al., 2011).

Di Constazo et al, em um ensaio clínico comparando Carbmazepina em monoterapia e em combinação com lítio confirmou sugestão de autores anteriores de que a carbamazepina associada ao lítio produz efeitos adversos importantes (ataxia, visão borrada, tontura) se os níveis séricos estiverem entre 9 e 12 mcg/mL. Entretanto se utilizada em níveis séricos entre 6 e 8.5 é bem tolerada e eficaz. Nossos dados mostram que o nível sérico de carbamazepina médio foi de 5.66 mcg/mL, algo que de acordo com estudos prévios, justificariam a menor incidência de efeitos adversos (Di Constazo; Shifano, 1991).

Um estudo avaliando a combinação lítio e ácido valpróico para o tratamento de pacientes bipolares juvenis encontrou que os efeitos adversos mais comuns foram: vômito, enurese, dor de cabeça, náusea, diarreia e tremores (Findling et al., 2006).

No ensaio de Calabrese et al, avaliando a combinação de lítio e ácido valpróico, a principal causa de abandono do tratamento não foram efeitos adversos mas falha de profilaxia antidepressiva. No grupo de 271 pacientes 85% apresentaram eficácia antimaníaca sustentada e 60% eficácia antidepressiva. Entretanto, apenas metade dos pacientes apresentou estabilização dos dois polos (Calabrese et al., 2001).

6.4 Fase de sobrevivência

Um dos maiores desafios encarados quando se lida com uma doença crônica e prescrição de medicamentos por longos períodos é a adesão ao tratamento, que é usualmente descrita como sendo pobre entre pacientes na literatura. Para doenças mentais graves, a adesão geralmente observada é de 40 a 60% (Velligan et al., 2017).

Goodwin afirma que a taxa de retenção de pacientes em estudos de 1 a 2 anos costuma ser tão baixa quanto 10%. Por essa razão, com exceção da sua eficácia aguda a intepretação dos demais resultados de longo prazo destes estudos é questionável (Goodwin et al., 2016).

Em nosso estudo, não foram observadas diferenças em nenhum momento ao longo da fase da sobrevivência quanto a saída do estudo devido a perda de resposta. Também não foram observadas diferenças entre os grupos ao longo da fase de sobrevivência quanto a saída do estudo devido a intolerância.

O Estudo Balance avaliou o resultado do tratamento de manutenção. De 8 semanas até 2 anos. Durante este período de seguimento 54% dos participantes usando a combinação lítio e ácido valpróico apresentaram algum novo episódio de humor e 43% abandonaram tratamento por alguma razão.

Em nosso estudo, qualquer novo episódio, ou mesmo a perda da pontuação de resposta, em uma única visita culminava no desligamento do paciente do estudo.

Isso justifica taxas baixas de conclusão do estudo na fase de sobrevivência (BALANCE investigators and collaborators et al., 2010).

6.5 Limitações

Apesar da sua relevância, nosso estudo apresenta limitações. Em primeiro lugar, nossa amostra foi composta principalmente de pacientes de um hospital terciário. Estes pacientes, geralmente apresentam uma doença mais grave e cronificada que os pacientes em centros de atenção primária e na população geral. Isso impacta a validade externa do nosso estudo para o objetivo de avaliar um tratamento de baixo custo em larga escala para centros de atenção primária. Por outro lado, o estudo pode ser válido para amostras semelhantes em outros centros terciários.

Em segundo lugar, foi utilizada a alocação sequencial como método de inclusão dos pacientes em seus grupos de tratamento o que abre espaço para o viés de seleção. Como forma de proteger a amostra disso, a alocação era conhecida apenas pelo corpo técnico administrativo envolvido no estudo. Nenhum clínico ou avaliador conhecia a ordem durante os trabalhos de triagem e avaliação responsáveis por definir a inclusão ou não dos pacientes no estudo.

Em terceiro lugar, trata-se de um estudo aberto o que pode influenciar os resultados. Para diminuir o viés, os avaliadores responsáveis por aplicar as escalas de desfecho eram cegos.

Outra limitação é o uso de Sertralina em pacientes deprimidos o que pode impactar os efeitos das combinações de tratamento. Acreditamos que esta intervenção não tenha afetado os resultados, já que o uso de sertralina não foi diferente entre os grupos.

Por fim, apesar de calculada uma amostra para atingir 80% de poder, uma amostra maior poderia talvez mostrar diferenças entre os grupos.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

Em nosso estudo não observamos diferenças significativas entre os grupos de tratamento. Ambos os grupos foram eficazes em reduzir sintomas depressivos, efeito observado nas escalas CGI e HAMD. Uma divergência entre escalas foi observada na avaliação dos sintomas maníacos: enquanto a escala CGI mostrou redução significativa apenas no G1, a escala YMRS mostrou redução em ambos os grupos.

Os grupos diferiram quanto a tolerabilidade. Quanto ao número de efeitos adversos reportados não houve diferença, mas na qualidade dos efeitos. Ambos os grupos apresentaram diferenças significativas em dois tipos de efeitos adversos, entretanto, um destes efeitos adversos é a perda de peso. Entretanto, não houve perda de peso que pudesse ser considerada prejudicial ao paciente de forma que do ponto de vista clínico este efeito adverso reportado na escala UKU é considerado como uma vantagem ao grupo lítio com carbamazepina.

Por fim, os resultados do estudo LICAVAL sugerem que as combinações Litio e ácido valpróico e lítio e carbamazepina apresentam eficácia e tolerabilidade semelhantes. Apesar disso, a combinação lítio e carbamazepina apresenta vantagens metabólicas no longo prazo.

Acreditamos que nossos resultados podem auxiliar na tomada de decisões baseadas em evidências sobre o tratamento do Transtorno Bipolar, especialmente em países subdesenvolvidos.

Nosso principal achado é que de forma geral não foram observadas diferenças de eficácia entre as combinações de tratamento nem na fase aguda, nem na fase de manutenção.

8 Referências

Referências

Abreu T, Bragança M. The bipolarity of light and dark: a review on Bipolar Disorder and circadian cycles. J Affect Disord 2015;185:219-29

Ackenheil M. Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. J Affec Disord. 2001;62(1- 2):101-11. Review

Ago, Y.; Tanaka, T.; Kita, Y.; Tokumoto, H.; Takuma, K.; Matsuda, T. Lithium attenuates methamphetamine-induced hyperlocomotion and behavioral sensitization via modulation of prefrontal monoamine release. Neuropharmacology 2012, 62, 1634–1639

Allen, MH.; Hirschfeld, RM.; Wozniak, PJ.; Baker, JD.; Bowden, CL. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. Am J Psychiatry. 2006;163(2):272-5

American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry 2002; 159 (4 Suppl.)::1-50.

Andreazza, A. C., Kauer-Sant'Anna, M., Frey, B. N., Bond, D. J., Kapczinski, F., Young, L. T., et al. (2008a). Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. J. Affect. Disord. 111, 135–144. doi: 10.1016/j.jad.2008.04.013)

Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. J Affect Disord. 2002;68:167-81

Angst J (1987): Switch from depression to mania, or from mania to depression. *J Psychopharmacol* 1:13–19.

Angst J. Sellaro J. Historical Perspectives and Natural History of Bipolar Disorder. Biological Psychiatry 2000 48; 445-457.

Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. American Psychiatric Pub; 2000

BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, Morriss R, Alder N, Juszczak E. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Jan 30;375(9712):385-95. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61828-6

Balbi, A., Sottofattori, E., Mazzei, M., Sannita, W. G. (1991) Study of bioequivalence of magnesium and sodium val- proates. J. Pharm. Biomed. Anal. 9, 317-321.

Baldessarini, R.J.; Tondo, L. Suicidal risks during treatment of bipolar disorder patients with lithium versus anticonvulsants. Pharmacopsychiatry 2009, 42, 72–75

Baldessarini, R.J.; Tondo, L.; Davis, P.; Pompili, M.; Goodwin, F.K.; Hennen, J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: A meta-analytic review. Bipolar Disord. 2006, 8, 625–639].

Ballenger JC (1988). The clinical use of carbamazepine in affective disorders. Journal of Clinical Psychiatry 49 (4, Suppl.), 13–19.)

Ballenger JC, Post RM (1980). Carbamazepine in manic-depressive illness : a new treatment. American Journal of Psychiatry 137, 782–790

Bauer M, Glenn T, Alda M, et al. Drug treatment patterns in bipolar disorder: analysis of long-term self-reported data. International Journal of Bipolar Disorders. 2013;1(1):5. doi:10.1186/2194-7511-1-5.

Bauer M, Glenn T, Grof P, et al. The association between concurrent psychotropic medications and self-reported adherence with taking a mood stabilizer in bipolar disorder. Hum Psychopharmacol. 2010;25(1): 47–54.

Bendz, H.; Sjodin, I.; Toss, G.; Berglund, K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy—A cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. J. Intern. Med. 1996, 240, 357–365

Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. Bipolar disorders. 2007 Nov;9(7):671-8. PubMed PMID: 17988356

Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, Yücel M, Gama CS, Dodd S, Dean B, Magalhães PV, Amminger P, McGorry P, & Malhi GS. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. Neurosci Biobehav Rev 2011; 35: 804-81.

Berk, M.; Dodd, S.; Kauer-Sant'anna, M.; Malhi, G.S.; Bourin, M.; Kapczinski, F.; Norman, T. Dopamine dysregulation syndrome: Implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 2007, 41–49.]

Binder EB. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorti- coid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. Psychoneuroendocrinology 2009;34 Suppl 1:S186-95

Bocchetta A, Chillotti C, Severino G, Ardau R, Del Zompo M: Carbamazepine augmentation in lithium-refractory bipo- lar patients: A prospective study on long-term prophylactic effectiveness. J Clin Psychopharmacol 1997; 17:92–96

Boudebesse C, Geoffroy PA, Bellivier F, Henry C, Folkard S, Leboyer M, et al. Correlations between objective and subjective sleep and circadian markers in remitted patients with bipolar disorder. Chronobiol Int 2014;31:698-704.

Bowden, C. L., Singh, V. (2005) Valproate in bipolar disor- der: 2000 onwards. Acta Psychiatr. Scand. 111, 13-20.

Brasil, Ministério da Saúde, 2015). (PORTARIA SCTIE/MS No 3, DE 9 DE MARÇO DE 2015)

Brasil, Ministério da Saúde. CONSULTA PÚBLICA N° 24, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2014

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 198.:Il. (Série B. Textos Básicos de Saúde)

Bromet E. J., Finch, S. J., Carlson, G. A., Fochtmann, L., Mojtabai, R., Craig, T. J., ... Ye, Q. (2005). Time to remission and relapse after the first hospital admission in severe bipolar disorder. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 40(2), 106–113.)

Bryant AE, Dreifuss FE (1996) Valproic acid fatalities. III: US experience since 1986. Neurology 46: 465–469.;

Burton, B. S. (1882) On the propyl derivatives and decompo- sition products of ethylacetoacetate. Am. Chem. J. 3, 385- 395.).

Cade JF (2000) Lithium salts in the treatment of psychotic excite- ment. 1949. Bull World Health Organ 78:518–520.);

Calabrese JR, Shelton MD, Bowden CL, Rapport DJ, Suppes T, Shirley ER, Kimmel SE, Caban SJ: Bipolar rapid cycling: Focus on depression as its hallmark. J Clin Psychiatry 2001; 62 (Suppl 14):34–41)

Calabrese, B.; Halpain, S. Lithium prevents aberrant NMDA-induced F-actin reorganization in neurons. Neuroreport 2014, 25, 1331–1337].

Carter, C.J. Multiple genes and factors associated with bipolar disorder converge on growth factor and stress activated kinase pathways controlling translation initiation: Implications for oligodendrocyte viability. Neurochem. Int. 2007, 50, 461–490].

Chang A, Li PP, Warsh JJ. Altered cAMP-dependent protein kinase subunit immunolabeling in post-mortem brain from patients with bipolar affective disorder. J Neurochem. 2003;84(4):781-91

Chansoo Jun, Yera Choi, Soo Mee Lim, Sujin Bae, Young Sun Hong, Jieun E. Kim, In Kyoon Lyoo Disturbance of the Glutamatergic System in Mood Disorders Exp Neurobiol. 2014 Mar; 23(1): 28–35

Charmandari E, Chrousos GP, Lambrou GI, Pavlaki A, Koide H, Ng SS, et al. Peripheral CLOCK regulates target-tissue gluco- corticoid receptor transcriptional activity in a circadian fashion in man. PLoS One 2011;6:e25612

Chen C-H, Lin S-K. Carbamazepine treatment of bipolar disorder: a retrospective evaluation of naturalistic long-term outcomes. BMC Psychiatry. 2012;12(1):47. doi:10.1186/1471-244X-12-47.

Chitty, K.M.; Lagopoulos, J.; Lee, R.S.; Hickie, I.B.; Hermens, D.F. A systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy and mismatch negativity in bipolar disorder. Eur. Neuropsychopharmacol. 2013, 23, 1348–136

Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic Acid, Valproate and Divalproex in the Maintenance Treatment of Bipolar Disorder. Vol 24. (Geddes J, ed.). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996. doi:10.1002/14651858.CD003196.pub2

Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. J Affect Disord. 2006;93(1-3):13-17. doi:10.1016/j.jad.2006.01.032.)

Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Goncalves CA, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. Neurosci Lett. 2006 May 8;398(3):215-9. PubMed PMID: 16480819. Epub 2006/02/17.)

Data-Franco, J., Singh, A., Popovic, D., Ashton, M., Berk, M., Vieta, E., et al. (2017). Beyond the therapeutic shackles of the monoamines: new mechanisms in bipolar disorder biology. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 72, 73–86. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.09.004

Davidson RJ, Lewis DA, Alloy LB, Amaral DG, Bush G, Cohen JD, et al. Neural and behavioral substrates of mood and mood regulation. Biol Psychiatry. 2002;52(6):478-502. Review

de Leon J. The effects of antiepileptic inducers in neuropsychopharmacology, a neglected issue. Part I: A summary of the current state for clinicians. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2015;8(2):97-115.

De Sousa, R.T.; Zanetti, M.V.; Talib, L.L.; Serpa, M.H.; Chaim, T.M.; Carvalho, A.F.; Brunoni, A.R.; Busatto, G.F.; Gattaz, W.F.; Machado-Vieira, R. Lithium increases platelet serine-9 phosphorylated GSK-3β levels in drug-free bipolar disorder during depressive episodes. J. Psychiatr. Res. 2015, 62, 78–83

De Sousa, R.T.; Zarate, C.A., Jr.; Zanetti, M.V.; Costa, A.C.; Talib, L.L.; Gattaz, W.F.; Machado-Vieira, R. Oxidative stress in early stage Bipolar Disorder and the association with response to lithium. J. Psychiatr. Res. 2014, 50, 36–4

Del-Porto, J.A.; Del-Porto, K. O history of the nosologic characterization of bipolar disorder. Rev. Psiq. Clín. 32, supl 1; 7-14, 2005)

Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Bryan AL, Ali SO, Post RM: Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. Am J Psychiatry 1997; 154:1456–1458)

Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine and the combination in bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1997; 58:470-478

Desai NG, Gangadhar BN, Channabasavanna SM, Shett KT. Carbamazepine hastens therapeutic action of lithium In mania. In: Proceedings of the International Conference On New Directions in Affective Disorders 1987;97

DeSousa,R.T.;Streck,E.L.;Zanetti,M.V.;Ferreira,G.K.;Diniz,B.S.;Brunoni,A.R.;Busatto,G.F.;Gattaz,W.F.; Machado-Vieira, R. Lithium increases leukocyte mitochondrial complex I activity in bipolar disorder during depressive episodes. Psychopharmacology 2015, 232, 245–250

Di Constanzo E, Schifano F. Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder. Acta Psychiatr Scand 1991:83 456-459

Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, et al. Drugs commonly associated with weight change: A systematic review and meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2015;100:363–70

Dragas Milovanovic D, Radosavljevic I, Radovanovic M, et al. CYP3A5 polymorphism in Serbian paediatric epileptic patients on carbamazepine treatment. SJECR. 2015;16(2):93–9.].

Dreifuss FE, Langer DH, Moline A, Maxwell E (1989) Valproic acid fatalities. II US experience since 1984. Neurology 39: 201–207.;

Emamghoreishi, M.; Keshavarz, M.; Nekooeian, A.A. Acute and chronic effects of lithium on BDNF and GDNF mRNA and protein levels in rat primary neuronal, astroglial and neuroastroglia cultures. Iran. J. Basic Med. Sci. 2015, 18, 240–246.].

Fattal, O., Link, J., Quinn, K., Cohen, B.H., Franco, K., 2007. Psychiatric comorbidity in 36 adults with mitochondrial cytopathies. CNS Spectr. 12 (6), 429–438.)

Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. Acta psychiatrica Scandinavica. 1993 Apr;87(4):225-30. PubMed PMID: 8488741

Findling RL, McNamara NK, Stansbrey R, Gracious BL, Whipkey RE, Demeter CA, Reed MD, Youngstrom EA, Calabrese JR. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolar symptom re-stabilization. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2006 Feb;45(2):142-8.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders SCID-I. American Psychiatric Pub; 1997;

Fleiss JL, Prien RF, Dunner DL, Fieve RR (1978): Actuarial studies of the course of manic-depressive illness. Compr Psychiatry 19:355–362

Fornaro M, De Berardis D, Koshy AS, Perna G, Valchera A, Vancampfort D, Stubbs B. Prevalence and clinical features associated with bipolar disorder polypharmacy: a systematic review. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2016 12:719-735)

Fountoulakis KN, Balaris D, Nikolaou V, Nimatoudis J. [Non-conventional pharmacological agents for the treatment of bipolar disorder: A systematic review of the evidence]. Psychiatriki. 2016;27(4):253-263.

Fountoulakis KN, Vieta E, Young A, et al. The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 4: Unmet Needs in the Treatment of Bipolar Disorder and Recommendations for Future Research. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. September 2016:pyw072. doi:10.1093/ijnp/pyw072.

Fountoulakis KN, Vieta E, Young A, et al. The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 4: Unmet Needs in the Treatment of Bipolar Disorder and Recommendations for Future Research. International Journal of Neuropsychopharmacology. September 2016:pyw072. doi:10.1093/ijnp/pyw072

Fountoulakis, K. N., Young, A., Yatham, L., Grunze, H., Vieta, E., Blier, P., ... Kasper, S. (2016). The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 1: Background and methods of the development of guidelines. International Journal of Neuropsychopharmacology, 20(2), 98–120).

Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al (1991): Conceptualisation and rationale for consen- sus definitions of terms in major depressive disorder. Remis- sion, recovery, relapse, and recurrence. Arch Gen Psychiatr 48:851– 855

Frey BN, Stanley JA, Nery FG, Monkul ES, Nicoletti MA, Chen HH, Hatch JP, Caetano SC, Ortiz O, Kapczinski F, & Soares JC. Abnormal cellular energy and phospholipid metabolism in the left dorsolateral prefrontal cortex of medication-free individuals with bipolar disorder: an in vivo 1H MRS study. Bipolar Disord 2007; 9 Suppl 1: 119-127.)

Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargel AA, Kunz M, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. Curr Psychiatry Rep. 2012 Dec;14(6):667-75. PubMed PMID: 23090632

Fritze J. Beneke M. Lanczik M, Schneider B, Walden J, Carbamazepine as Adjunto r Alternative to Lithium in the prophylaxis of Recurrent Affective Disorders. Pharmacopsychiat. 27 (1994) 181 - 185

Gama CS, Kunz M, Magalhaes PV, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder: a systematic review of the literature. Rev Bras Psiquiatr. 2013 Mar;35(1):70-4. PubMed PMID: 23567604.)

Geddes JR, Rendell JM, Goodwin GM, investigators B, others. BALANCE: A large simple trial of maintenance treatment for bipolar disorder. World Psychiatry 2002;1:48

Gershon, S., Chengappa, K. R., & Malhi, G. S. (2009). Lithium specificity in bipolar illness: A classic agent for the classic disorder. Bipolar Disorders, 11, 34–44)(

Gideons ES, Lin P-Y, Mahgoub M, Kavalali ET, Monteggia LM. Chronic lithium treatment elicits its antimanic effects via BDNF-TrkB dependent synaptic downscaling. Elife. 2017;6:642. doi:10.7554/eLife.25480

Gigante, A.D.; Young, L.T.; Yatham, L.N.; Andreazza, A.C.; Nery, F.G.; Grinberg, L.T.; Heinsen, H.; Lafer, B. Morphometric post-mortem studies in bipolar disorder: Possible association with oxidative stress and apoptosis. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2011, 14, 1075–1089.,

Gitlin, M. Lithium and the kidney: An updated review. Drug Saf. 1999, 20, 231–243

Gobbi, G., Janiri, L. (2006) Sodium- and magnesium-val- proate in vivo modulate glutamatergic and GABAergic synapses in the medial prefrontal cortex. Psychopharmacology (Berl.) 185, 255-262.)

Goodwin F, Jamison K. Manic-Depressive Illness. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007. p. 223-69

Goodwin FK, Jamison KR (1990): Manic-Depressive Illness. New York: Oxford University Press

Goodwin G.M.; Haddad PM.; Ferrier I.N., Aronson J.K., Barnes T.R.H., Cipriani A., Coghill D.R., Fazel S., Geddes J.R., Grunze H., Holmes E.A., Howes O., Hudson S., Hunt N., Jones I., Macmillan I.C., McAllister-Williams H., Miklowitz D.M., Morriss R., Munafò M., Paton C., Saharkian B.J., Saunders K.E.A., Sinclair J.M.A., Taylor D., Vieta E., and Young A.H.; Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2016 June ; 30(6): 495–553. doi:10.1177/0269881116636545

Gorenstein, C.; Andrade, L.; Moreno, R.A.; Bernik, M.A.; Nicastri, S.; Cordás, T.A.; Camargo, A.P. Escala de auto-avaliação de adequação social : validação da versão em língua portuguesa. In: Gorenstein, C.; Andrade, L.H.S.G.; Zuardi,A.W. Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia. São Paulo: Lemos, 2000, p.401-414.

Gould TD, & Manji HK. Signaling networks in the pathophysiology and treatment of mood disorders. J Psychosom Res 2002; 53: 687-697

Greene M, Paladini L, Lemmer T, Piedade A, Touya M, Clark O, Systematic literature review on patterns of pharmacological treatment and adherence among patients with bipolar disorder type I in the USA. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2018:14 1545–1559

Grof, P. (2010). Sixty years of lithium responders. Neuropsychobiology, 62(1), 8–16)

Gu Y, Dee CM, Shen J. Interaction of free radicals, matrix metal- loproteinases and caveolin-1 impacts blood-brain barrier permeability. Front Biosci (Schol Ed) 2011;3:1216-31

Hahn CG, & Friedman E. Abnormalities in protein kinase C signaling and the pathophysiology of bipolar disorder. Bipolar Disord 1999; 1: 81-86

Hamilton, M. A Rating scale for Depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 23: 56-62, 1960

Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders: a meta analysis. Br J Psychiatry. 1997;170:205-28

Harrison Paul J., John R. Geddes, Elizabeth M. Tunbridge, The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. Trends in Neurosciences, January 2018, Vol. 41, No. 1

Higgins,G.A.; AllynFeuer,A.; Barbour,E.; Athey,B.D. A glutamatergic network mediates lithium response in bipolar disorder as defined by epigenome pathway analysis. Pharmacogenomics 2015, 16, 1547–1563.],

Hirschfeld RM, Calabrese JR, Frye MA, et al. Defining the clinical course of bipolar disorder: response, remission, relapse, recurrence, and roughening. Psychopharmacol Bull. 2007;40(3):7-14.)

Hirschfeld RMA; Siegfried K A review of the evidence for carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder International Journal of Neuropsychopharmacology (2004), 7, 507–522. Copyright f 2004 CINP).

Hsu, D.T., Kirouac, G.J., Zubieta, J.K., Bhatnagar, S., 2014. Contributions of the paraventricular thalamic nucleus in the regulation of stress, motivation, and mood. Front. Behav. Neurosci. 8, 73.

Inczedy-Farkas, G., Remenyi, V., Gal, A., Varga, Z., Balla, P., Udvardy-Meszaros, A., Bereznai, B., Molnar, M.J., 2012. Psychiatric symptoms of patients with primary mitochondrial DNA disorders. Behav. Brain Funct. 8, 9.)

Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. The American journal of psychiatry. 2010 Jul;167(7):748-51. PubMed PMID: 20595427.)

Jahromi SR, Togha M, Fesharaki SH, et al. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. Seizure. 2011;20(4):343-346. doi:10.1016/j.seizure.2010.12.011

Johnson FR, Özdemir S, Manjunath R, Hauber AB, Burch SP, Thompson TR. Factors that affect adherence to bipolar disorder treatments: A stated-preference approach. Medical Care 2007:545–52].

Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(7):957-966. doi:10.1586/ern.09.31.

Kapczinski F, Streb LG. Neuroprogression and staging in psychiatry: historical considerations. Rev Bras Psiquiatr. 2014 Sep;36(3):187-8. PubMed PMID: 25119637.)

Kato T, Neurobiological basis of bipolar disorder: Mitocondrial dysfunction hypothesis and beyond. Schizoprenia Research 187 (2017) 62-66

Kato, T., Kunugi, H., Nanko, S., Kato, N., 2001. Mitochondrial DNA polymorphisms in bipo- lar disorder. J. Affect. Disord. 62 (3), 151–164

Kato, T., Shioiri, T., Murashita, J., Hamakawa, H., Inubushi, T., and Takahashi, S. (1994). Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and ventricular enlargement in bipolar disorder. Psychiatry Res. 55, 41–50. doi: 10.1016/0925-4927(94)90010-8

Keck Jr PE, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. The Journal of Clinical Psychiatry 2003.][

Keck PE, McElroy SL. Carbamazepine and valproate in the maintenance treatment of bipolar disorder. The Journal of Clinical Psychiatry. 2002;63 Suppl 10:13-17

Keck, P.E.; McElroy, S.L. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. J. Clin. Psychiatry 2003, 64, 1426–1435

Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, et al (1986): Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 255:3138–3142.)

Kim Y, Santos R, Gage FH and Marchetto MC (2017) Molecular Mechanisms of Bipolar Disorder: Progress Made and Future Challenges. Front. Cell. Neurosci. 11:30. doi: 10.3389/fncel.2017.00030

Kirouac, G.J., 2015. Placing the paraventricular nucleus of the thalamus within the brain circuits that control behavior. Neurosci. Biobehav. Rev. 56, 315–329

Kleiner, J.; Altshuler, L.; Hendrick, V.; Hershman, J.M. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: Review of the literature and guidelines for treatment. J. Clin. Psychiatry 1999, 60, 249–255.

Kodama Y, Kuranari M, Kodama H, et al. Evaluation of equations for unbound serum concentration prediction of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in polytherapy pediatric patients with epilepsy. J Pharm Sci. 1995;84(7):835–9.].

Konradi, C.; Eaton, M.; MacDonald, M.L.; Walsh, J.; Benes, F.M.; Heckers, S. Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. Arch. Gen. Psychiatry 2004, 61, 300–308.].

Konstantinos N. Fountoulakis, MD; Allan Young, MD; Lakshmi Yatham, MD; Heinz Grunze, MD; Eduard Vieta, MD; Pierre Blier, MD; Hans Jurgen Moeller, MD; Siegfried Kasper, MD - The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 1: Background and Methods of the Development of Guidelines International Journal of Neuropsychopharmacology (2017) 20(2): 98–120

Koren, G., Kennedy, D. (1999) Safe use of valproic acid during pregnancy. Can. Fam. Physician 45, 1451-1453.;)

Koren, G., Nava-Ocampo, A. A., Moretti, M. E., Sussman, R., Nulman, I. (2006) Major malformations with valproic acid. Can. Fam. Physician 52, 441-442, 444, 447.)

Kovzun,E.I.; Lukashenya,O.S.; Pushkarev,V.M.; Mikosha,A.S.; Tron'ko,N.D. Effect of ions of potassium and lithium on NO synthase expression in the human adrenal cortex. Bull. Exp. Biol. Med. 2014, 156, 332–334.]

Kraepelin E (1913): Psychiatrie. Ein Lehrbuch fu ̈r Studierende und Aerzte, 8th ed, Vol III. Leipzig, Germany: Barth

Kraepelin E: Manic-Depressive Insanity (1921). Translated by Barclay RM. Edinburgh, Scotland, Linvingstone. Reprint, New York, Arno Press, 1976.

Kramlinger KG, Post RM: Adding lithium carbonate to carbamazepine: Antimanic efficacy in treatment-resistant mania. Acta Psychiatr Scand 1989; 79:378–385

Kramlinger KG, Post RM: Adding lithium carbonate to carbamazepine: Antimanic efficacy in treatment-resistant mania. Acta Psychiatr Scand 1989b; 79:378–385

Kramlinger KG, Post RM: Addition of lithium carbonate to carbamazepine: Hematological and thyroid effects. Am J Psy- chiatry 1990; 147:615–620

Kramlinger KG, Post RM: The addition of lithium to carba- mazepine: Antidepressant efficacy in treatment-resistant depression. Arch Gen Psychiatry 1989a; 46:794–800

Kupfer DJ. The increasing medical burden in bipolar disorder. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2005 May 25;293(20):2528-30. PubMed PMID: 15914754

Lähteenvuo, M., Tanskanen, A., Taipale, H., Hoti, F., Vattulainen, P., Vieta, E., & Tiihonen, J. (2018). Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a Finnish nation- wide cohort of patients with bipolar disorder. JAMA Psychiatry, 75(4), 347–355

Lammer, E. J., Sever, L. E., Oakley, G. P., Jr. (1987) Teratogen update: valproic acid. Teratology 35, 465-473.)

Lee HC, Wei YH. Mitochondrial biogenesis and mitochondrial DNA maintenance of mammalian cells under oxidative stress. Int J Biochem Cell Biol. 2005;37(4):822-34.

Lenox RH, Watson DG (1994) Lithium and the brain: a psychop- harmacological strategy to a molecular basis for manic depressive illness. Clin Chem 40:309–314)

Licht, R. W. (2012). Lithium: Still a major option in the management of bipolar disorder. CNS Neuroscience & Therapeutics, 18(3), 219–226

Lim PZ, Tunis SL, Edell WS, Jensik SE, Tohen M. Medication prescribing patterns for patients with bipolar I disorder in hospital settings: adherence to published practice guidelines. Bipolar Disord. 2001;3(4):165-173.)

Lin, D., Mok, H., & Yatham, L. N. (2006). Polytherapy in bipolar disorder. CNS Drugs, 20(1), 29–42.)

Lombardi, G.; Panza, N.; Biondi, B.; Di Lorenzo, L.; Lupoli, G.; Muscettola, G.; Carella, C.; Bellastella, A. Effects of lithium treatment on hypothalamic-pituitary-thyroid axis: A longitudinal study. J. Endocrinol. Investig. 1993, 16, 259–26

López-Jaramillo C, Lopera-Va´ squez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, Martı´ nez-Ara´ n A, Vieta E. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. Bipolar Disord 2010: 12: 557–567

Louzã Neto, MR,; Escalas de avaliação de efeitos colaterais de antipsicóticos. In: Gorenstein, C.; Andrade, LHG.; Zuardi, AW.; Escalas de avaliação clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia. São Paulo, Lemos, 2000. P.235-237

MacDonald JB (1918): Prognosis in manic-depressive insanity. J Nerv Ment Dis 47:20–30

Mamiya, K.; Sadanaga, T.; Sekita, A.; Nabeyama, Y.; Yao, H.; Yukawa, E. Lithium concentration correlates with QTc in patients with psychosis. J. Electrocardiol. 2005, 38, 148–151

Mancuso, M., Orsucci, D., Ienco, E.C., Pini, E., Choub, A., Siciliano, G., 2013. Psychiatric in- volvement in adult patients with mitochondrial disease. Neurol. Sci. 34 (1), 71–74

Mavrikaki, M.; Schintu, N.; Kastellakis, A.; Nomikos, G.G.; Svenningsson, P.; Panagis, G. Effects of lithium and aripiprazole on brain stimulation reward and neuroplasticity markers in the limbic forebrain. Eur. Neuropsychopharmacol. 2014, 24, 630–638.],

McCarthy,M.J.; Nievergelt,C.M.; Kelsoe,J.R.; Welsh,D.K. A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. PLoS ONE 2012, 7, e32091.],

McCarthy,M.J.; Wei,H.; Marnoy,Z.; Darvish,R.M.; McPhie,D.L.; Cohen,B.M.; Welsh,D.K. Genetic and clinical factors predict lithium's effects on PER2 gene expression rhythms in cells from bipolar disorder patients. Transl. Psychiatry 2013, 3, e318.]

McCoy L, Votolato NA, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA: Clinical correlates of valproate augmentation in refractory bipolar disorder. Ann Clin Psychiatry 1993; 5:29–33)

Mendel E (1881): Die Manie. Eine Monographie. Vienna: Urban & Schwarzenberg

Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, & Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 543-552)

Meunier, H., Carraz, G., Neunier, Y., Eymard, P., Aimard, M. (1963) Pharmacodynamic properties of dipropylacetic acid. 1st memory: anti-epileptic properties. Therapie 18, 435-438. (in French)).

Milovanovic JR, Jankovic SM. Factors influencing carbamazepine pharmacokinetics in children and adults: population pharmacokinetic analysis. Int J Clin Pharmacol Ther. 2011;49(7):428–36].

Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D (2000) Lithium treatment for bipo- lar disorder. Bull World Health Organ 78:515–517

Mitchell S (1870) On the use of bromide of lithium. Am J Med Sci 60:443–445.

Mitchell S (1877) Clinical lecture on nervousness in the male. Med News 35:177–184.) (

Monkul ES, Malhi GS, Soares JC. Anatomical MRI abnormalities in bipolar disorder: do they exist and do they progress? The Australian and New Zealand journal of psychiatry. 2005 Apr;39(4):222-6. PubMed PMID: 15777357.)

Moreno D, Andrade L. The lifetime prevalence, health service utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the São Paulo ECA study. J Affect Disord. 2005;87:231-41.

Moreno RA, Cordás TA, Condutas em psiquiatria: consulta rápida. Artmed (2018) ISBN 978-85-8271-548-4

Muneer A, The Neurobiology of Bipolar Disorder: An Integrated Approach, Chonnam Med J 2016 52:18-37

Musetti L, Tundo A, Benedetti A, et al. Lithium, valproate, and carbamazepine prescribing pat- terns for long-term treatment of bipolar I and II disorders: A prospective study. Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2018; e2676.

Najafi MR, Ansari B, Zare M, Fatehi F, Sonbolestan A. Effects of antiepileptic drugs on sexual function and reproductive hormones of male epileptic patients. Iran J Neurol. 2012;11(2):37-41.

Natasa Djordjevic N; Jankovic SM; Milovanovic JR; Pharmacokinetics and Pharmacogenetics of Carbamazepine in Children (2017) Eur J Drug Metab Pharmacokinet

Neher, E.; Sakaba, T. Multiple roles of calcium ions in the regulation of neurotransmitter release. Neuron 2008, 59, 861–872.].

Nemeroff CB: An ever-increasing pharmacopoeia for the man- agement of patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry 2000; 61 (Suppl 13):19–25)

Ng, F.; Mammen, O.K.; Wilting, I.; Sachs, G.S.; Ferrier, I.N.; Cassidy, F.; Beaulieu, S.; Yatham, L.N.; Berk, M.; International Society for Bipolar Disoeders. The international society for bipolar disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. Bipolar Disord. 2009, 11, 559–595.].

Nguyen D, Alavi MV, Kim KY, Kang T, Scott RT, Noh YH, et al. A new vicious cycle involving glutamate excitotoxicity, oxidative stress and mitochondrial dynamics. Cell Death Dis 2011;2:e240

Niciu MJ1, Ionescu DF, Mathews DC, Richards EM, Zarate CA Jr. Second messenger/signal transduction pathways in major mood disorders: moving from membrane to mechanism of action, part II: bipolar disorder. CNS Spectr. 2013 Oct;18(5):242-51.

Nurnberger, J.I. et al. (2014) Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. JAMA Psychiatry 71, 657–664

Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, Mori A, Watanabe M (1979). Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine : a double-blind controlled study. Psychopharmacology 66, 211–217

Ongür D, Prescot AP, Jensen JE, Cohen BM, & Renshaw PF. Creatine abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. Psychiatry Res 2009; 172: 44-48.

Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA, Pryme IF, Lund A. Lithium: a review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. Eur J Pharmacol. 2014;740:464-473. doi:10.1016/j.ejphar.2014.06.042.

Owens, M. J., Nemeroff, C. B. (2003) Pharmacology of val- proate. Psychopharmacol. Bull. 37, 17-24.;) (

Patel, R. et al. (2015) Mood instability is a common feature of mental health disorders and is associated with poor clinical outcomes. BMJ Open 5

Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). Am J Psychiatry. 2006;163(2):217-224. doi:10.1176/appi.ajp.163.2.217.

Peselow ED. Clevneger S, IsHak WW, Prophylactic efficacy of lithium, valproic acid, and carbamazepine in the maintenance phase of bipolar disorder: a naturalistic study. International Clinical Psychopharmacology 2016, 31:2018:223

Peselow Eric D., MD,* Lancer Naghdechi, MS,† Demetria Pizano, MA, and Waguih William IsHak, MD, Polypharmacy in Maintenance of Bipolar Disorder Clinical Neuropharmacology • Volume 39, Number 3, May/June 2016

Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. Biol Psychiatry. 2003;54(5):504-14. Review

Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. Biol Psychiatry. 2003;54(5):515-28. Review

Pickard BS. Genomics of Lithium Action and Response. Neurotherapeutics. 2017;22(2):72-76. doi:10.1007/s13311-017-0554-7.

Plenge, P.; Stensgaard, A.; Jensen, H.V.; Thomsen, C.; Mellerup, E.T.; Henriksen, O. 24-hour lithium concentration in human brain studied by Li-7 magnetic resonance spectroscopy. Biol. Psychiatry 1994, 36, 511–516

Porter RJ, Meldrum BS (2001) Antiseizure drugs. In: Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 395–418.)

Post RM, Denicoff KD, Frye MA, Leverich GS, Cora-Locatelli G, Kimbrell TA: Long-term outcome of anticonvulsants in af- fective disorders. In: Goldberg JF,

Harrow M, eds. Bipolar Dis- orders. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1999:85– 114)

Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, Denicoff K, George MS, Callahan A, Leverich G, Frye M. Rational polypharmacy in the bipolar affective disorders. Epilepsy Res Suppl. 1996;11:153-80.

Quiroz JA, Gray NA, Kato T, & Manji HK. Mitochondrially mediated plasticity in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. Neuropsychopharmacology 2008; 33: 2551-2565

Radatz M, Nau H (1999) Toxicity. In: Loscher W, ed. Milestones in Drug Therapy—Valproate, Basel: Birkha¨user Verlag, 91–128.).

Rajkowska G, Halaris A, & Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. Biol Psychiatry 2001; 49: 741-752.)

Rajkowska G. Cell pathology in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2002;4(2):105-16. Review

Rapoport SI. Lithium and the other mood stabilizers effective in bipolar disorder target the rat brain arachidonic acid cascade. ACS Chem Neurosci. 2014;5(6):459-467.

Rehm O (1919): Das Manisch Melancholische Irresein, Monog- raphien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychia- trie, Vol 17. Berlin: Springer

Rennie TAC. Prognosis in manic-depressive psychoses. Am J Psychiatry 98:801-8t4, 1942

Rizak ,J.; Tan,H.; Zhu,H.; Wang,J.F. Chronic treatment with the mood-stabilizing drug lithium up-regulates nuclear factor E2-related factor 2 in rat pheochromocytoma PC12 cells in vitro. Neuroscience 2014, 256, 223–229]

Sachs GS, Thase ME, Otto MW, et al. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). Biol Psychiatry. 2003;53(11):1028–1042

Scheffner D, Konig SA, Rauterberg-Ruland I, Kochen W, Hofmann WJ, Unkelbach St (1988) Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. Epilepsia 29: 530–542.)

Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H (1954) The treat- ment of manic psychoses by the administration of lithium salts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 17:250–260

Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Clin Epidemiol. 2010;63(8):834-840. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.02.005.

Scott J, Leboyer M, Hickie I, Berk M, Kapczinski F, Frank E, et al. Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. The British journal of psychiatry : the journal of mental science. 2013 Apr;202(4):243-5. PubMed PMID: 23549937

Severus, W.E.; Kleindienst, N.; Evoniuk, G.; Bowden, C.; Moller, H.J.; Bohus, M.; Frangou, S.; Greil, W.; Calabrese, J.R. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. J. Affect. Disord. 2009, 115, 466–470.].

Shi XF, Kondo DG, Sung YH, Hellem TL, Fiedler KK, Jeong EK, Huber RS, & Renshaw PF. Frontal lobe bioenergetic metabolism in depressed adolescents with bipolar disorder: a phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study. Bipolar Disord 2012; 14: 607-617

Shiah IS, Yatham LN. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: a review of clinical studies. Bipolar Disord. 2000;2(2):77-92. Review

Silva MFB, Aires CCP, Luis PBM, Ruiter JPN, Ijlst l, Duran M. Wanders RJA, Tavares de Almeida I, Valproic Acid Metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: A review, J Inherit Metab Dis (2008) 31:205-2016

Simhandl, C., König, B., & Amann, B. L. (2014). A prospective 4-year natu- ralistic follow-up of treatment and outcome of 300 bipolar i and ii patients. The Journal of Clinical Psychiatry, 75(3), 254–263.)

Siniscalchi A, Gallelli L, Russo E, De Sarro G. A review on antiepileptic drugs-dependent fatigue: pathophysiological mechanisms and incidence. Eur J Pharmacol. 2013;718(1-3):10-16. doi:10.1016/j.ejphar.2013.09.013.

Small JG, Klapper MH, Marhenke JD, et al. Lithium combined with carbamazepine or haloperidol in the treatment of mania. Psychopharmacol Bull 1995; 31 (2): 265-72

Soeiro-de-Souza, M. G., Andreazza, A. C., Carvalho, A. F., Machado- Vieira, R., Young, L. T., and Moreno, R. A. (2013). Number of manic episodes is associated with elevated DNA oxidation in bipolar I disorder. Int. J. Neuropsychopharmacol. 16, 1505–1512. doi: 10.1017/S14611457130 00047;)

Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, Miller IW: Lithium plus valproate as maintenance polypharmacy for patients with bipolar I disorder: A review. J Clin Psychopharmacol 1998; 18:38–49

Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Kazim A, Keller MB: A pilot study of lithium carbonate plus divalproex for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 1997; 58:95– 99

Sztajnkrycer J MD; Valproic acid toxicity: overview and management. Toxicol Clin Toxicol. 2002;40(6):789-801.

Tamayo JM, Zarate CA, Vieta E, Vázquez G, Tohen M. Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2010;13(6):813-832. doi:10.1017/S1461145709991246.

Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH et al. Neurocog- nitive impairment in euthymic patients with bipolar affec- tive disorder. Br J Psychiatry 2005; 186: 32–40

Tohen M, Frank E, Bowden CL, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. Bipolar Disord. 2009;11(5):453-473. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00726.x.)

Tohen M, Waternaux C, Tsuang MT (1990): Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 47:1106–1111

Uyanik V, Tuglu C, Gorgulu Y, Kunduracilar H, Uyanik MS. Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment. Psychiatry Res 2015;228:386-92.)

Vajda FJ, Eadie MJ. The clinical pharmacology of traditional antiepiletic drug. Epiletic Disord. 2014;16(4):395-408

Vasudev, K.; Goswami, U.; Kohli, K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. Psychopharmacology (Berl) 2000, 150(1):15-23

Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. Patient Prefer Adherence. 2017;11:449–468.

Vieta, P.E.; Torrent, F. C.; Martínez-Arán, A.;, Colom, V.F.; Reinares, G.M.; Benabarre, H.A.; Comes, F.M.; Goikolea, A.J.M. A user-friendly scale for the short and long term outcome of bipolar disorder: the CGI-BP-M. Actas Esp Psiquiatr, 30(5): 301-4, 2002.

Wakita,M.;Nagami,H.;Takase,Y.;Nakanishi,R.;Kotani,N.;Akaike,N.Modificationsofe xcitatoryand inhibitory transmission in rat hippocampal pyramidal neurons by acute lithium treatment. Brain Res. Bull. 2015, 117, 39–44.]

Wang, Y., and Qin, Z.-H. (2010). Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death. Apoptosis 15, 1382–1402. doi: 10.1007/s10495-010- 0481-0

Ward, J. et al. Genome-wide analysis in UK Biobank identifies four loci associated with mood instability and genetic correlation with major depressive disorder, anxiety disorder and schizophrenia. Transl. Psychiatry (in press)

Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. Br J Psychiatry 2004;184:496-502

Won E, Kim YK, Na Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 2679; doi:10.3390/ijms18122679)

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord. 2013;15(1):1-44. doi:10.1111/bdi.12025.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018;20:97–170

Young, R.C.; Biggs, J.T.; Ziegler, V.E.; Meyer, D.A. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivy. Br J Psychiatry, 133: 429-35, 1978.

Young LT, Li PP, Kish SJ, Siu KP, Warsh JJ. Postmortem cerebral cortex Gs alpha-subunit levels are elevated in bipolar affective disorder. Brain Res. 1991;553(2):323-6

Yuksel,C.; Ongur,D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. Biol. Psychiatry 2010, 68, 785–794]

Zarate CA, Quiroz JA. Combination treatment in bipolar disorder: a review of controlled trials. Bipolar Disord 2003: 5: 217–225.